



Enjeux et opportunités pour le co-développement de médicaments et de tests diagnostiques dans le cadre réglementaire actuel

Seya Colloud

► To cite this version:

Seya Colloud. Enjeux et opportunités pour le co-développement de médicaments et de tests diagnostiques dans le cadre réglementaire actuel. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-00979614

HAL Id: dumas-00979614

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00979614>

Submitted on 16 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2014

**ENJEUX ET OPPORTUNITES POUR LE CO-
DEVELOPPEMENT DE MEDICAMENTS ET DE TESTS
DIAGNOSTIQUES DANS LE CADRE REGLEMENTAIRE
ACTUEL**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

COLLOUD SEYA Née le 7 juillet 1988 à GRENOBLE (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE GRENOBLE
LE LUNDI 14 AVRIL 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Présidente du jury : Mme le Dr Martine DELETRAZ-DELPORTE

Membres : Mr le Pr Denis WOUESSIDJEWE

Mr le Dr Frédéric EBERLE

REMERCIEMENTS

A **Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE**

Merci d'avoir accepté de présider et de diriger ma thèse. Vous avez su me guider dans la préparation de ce long travail. Vous m'avez supporté dans l'intérêt que je porte au thème de la médecine personnalisée et des stratégies de développement de diagnostics compagnons grâce à votre expertise dans le domaine des dispositifs médicaux. Enfin, vous avez été disponible pour mes questions malgré la distance qui me sépare de Grenoble et de l'UFR de pharmacie aujourd'hui.

A **Monsieur Denis WOUESSIDJEWE**

Qui m'a fait l'honneur d'assister à mon jury de thèse, et qui à travers son enseignement m'a donné envie de m'orienter dans la filière industrielle de la pharmacie.

Merci à **Monsieur Frédéric EBERLE**

d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir jugé mon travail.

Je tiens également à remercier ma famille et mes amis pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études. Merci à mon papa qui a certainement été plus angoissé que moi avant mon examen de première année de pharmacie ; merci à mes amies de pharmacie Flora, Edith, Oriane, Layal, Laurence, Elodie, Laure, Emmanuelle et Coline sans qui la vie d'étudiante n'aurait pas été faite de tous ces moments inoubliables.

Table des Matières

1	Médecine personnalisée et thérapies ciblées : l'ère du changement.....	9
1.1	La médecine personnalisée aujourd'hui	9
1.1.1	La médecine personnalisée : définition et les concepts qu'elle englobe.....	9
1.1.2	Evolution des stratégies de développement et de traitement....	14
1.2	La théranostique: thérapeutique et diagnostique, un nouveau souffle pour l'industrie du médicament ?	20
1.2.1	Diagnostics compagnons	20
1.2.2	Le besoin d'une expertise diagnostique pour les compagnies pharmaceutiques	22
1.3	Le diagnostic compagnon: évolution de la législation en Europe	29
1.3.1	Evolution de la réglementation des diagnostics in vitro en Europe et impact sur les diagnostics compagnons	29
1.3.2	Impact sur la législation des diagnostics compagnons et mise en perspective avec la réglementation américaine.....	48
2	Co-développement d'un médicament et d'un diagnostic compagnon.....	52
2.1	Coordination de deux programmes de développement.....	52
2.1.1	Les enjeux d'un co-développement global.....	52
2.1.2	Le concept de co-développement selon la FDA.....	53
2.1.3	Etapes de développement d'un diagnostic compagnon : de la découverte d'un biomarqueur aux essais cliniques confirmatoires	55
2.1.4	Les étapes réglementaires du co-développement	59
2.2	Analyse de cas : deux modèles de développement	63
2.2.1	Le cas du cétuximab	64
2.2.2	Le cas du vemurafenib.....	83
2.2.3	Conclusions des études de cas	93
3	Limites et perspectives dans le développement de diagnostics compagnons.....	95
3.1	Les industriels du médicament et du diagnostic in vitro.....	96
3.2	Les agences réglementaires et gouvernementales.....	99
3.2.1	Inconsistances dans les réglementations en Europe et aux Etats-Unis.....	99
3.2.2	Des attentes importantes des réglementaires	103

3.3	Les payeurs.....	106
3.4	Formation des médecins.....	113
4	Conclusion.....	119
5	Bibliographie.....	121
6	Annexes.....	130

Liste des Tableaux

Tableau 1 Exemples de partenariats entre compagnies diagnostiques et pharmaceutiques.....	26
Tableau 2 Comparaison de la Directive et de la proposition de Règlement des DIVs	41
Tableau 3 Comparaison des législations européennes et américaines pour les diagnostics compagnons.....	50
Tableau 4 Analyses rétrospectives de l'effet du traitement anti-EGFR chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique avec une mutation du gène KRAS dans les études cliniques randomisées.....	78
Tableau 5 Activité inhibitrice de protéine kinase du vemurafenib sur les différentes protéines kinases BRAF	85
Tableau 6 Sensibilité et spécificité analytique du test de détection des mutations BRAFV600 [54].....	91
Tableau 7 Politique de remboursement des tests : sondage auprès de 12 organismes payeurs aux Etats-Unis	108

Liste des Figures

Figure 1 Nombre d'autorisations de mise sur le marché délivrée par la FDA entre 1996 et 2010 [12]	15
Figure 2 Concept de co-développement d'un médicament et d'un diagnostic : les étapes clés du développement	54
Figure 3 Design recommandé par la FDA d'une étude confirmatoire dans un co-développement : cas numéro 1	59
Figure 4 Design recommandé par la FDA d'une étude confirmatoire dans un co-développement : cas numéro 2	59
Figure 5 Exemple illustrant les délais de co-développement et étapes clés	62
Figure 6 Mécanisme d'action du cétuximab	66
Figure 7 Cascade MAPK et inhibiteurs de l'EGFR	73
Figure 8 Etude 20020408 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression chez la population en intention de traiter	74
Figure 9 Vemurafenib inhibe la protéine kinase BRAF et supprime la voie d'activation cellulaire RAF-MEK-ERK kinase conduisant ainsi à une inhibition de la prolifération cellulaire [45]	84
Figure 10 Design de l'étude BRAM 3	88
Figure 11 Courbe de Kaplan Meyer illustrant la survie moyenne des patients traités par vemurafenib ou dacarbazine dans l'étude BRIM 3 [56]	89

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CDER : Center for Drug Evaluation and Research

CDRH : Center for Device and Radiologic Health

CEPS: Comité Economique des Produits de Santé

CLIA : Clinical Laboratory Improvement Amendment

CMS : Center for Medicare and Medicaid Services

CPIC : Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

mCRC : metastatic ColoRectal Cancer

DIV : Diagnostic In Vitro

DM : Dispositif médical

DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

EBM : Einheitlicher Bemessungsstab ou « table de calcul uniforme »

EE : Exigences Essentielles

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

G-BA : Comité joint fédéral

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GHTF : Global Harmonization Task Force

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

IDE : Investigational Device Exemption

IMI : Innovative Medicines Initiative

IND : Investigational New Drug application

IQWiG : Institut pour la qualité et l'efficacité des soins

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LDT : Laboratory Developed Test
LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursables
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
MDCG : Medical Device Coordination Group
MDEG : Medical Device Expert Group
MIT : Massachusetts Institute of Technology
NEWDiGS : NEW Drug Development ParadiGmS
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé
ON : Organisme Notifié
PharmGKB : Pharmacogenomics Knowledge Base
PMA : Pre-Market Approval
PSA : Prostate-Specific Antigen
RCP : Résumé des Caractéristiques Produit
SmPC : Summary of Product Characteristics
SMQ : Système de Management de la Qualité
SSP : Survie Sans Progression
UDI : Unique Device Identifier
USPI : United States Patient Information

1 Médecine personnalisée et thérapies ciblées : l'ère du changement

1.1 La médecine personnalisée aujourd'hui

1.1.1 La médecine personnalisée : définition et les concepts qu'elle englobe

Définition

La médecine personnalisée est un vaste sujet qui est aujourd'hui défini ou décrit de plusieurs façons et répond donc plutôt à un concept qu'à une définition précise.

En 2008, le Conseil sur la Science et la Technologie aux États-Unis (destiné à conseiller le Président sur tous les sujets concernant la Science et la Technologie) a défini la médecine personnalisée, dans son rapport intitulé "Priorities for Personalized Medicine" [1]. Selon le Conseil : « *la médecine personnalisée consiste à adapter un traitement médical en fonction des caractéristiques individuelles d'un patient. Cette personnalisation ne signifie pas que des médicaments sont créés pour un seul individu. Elle se traduit plutôt par la capacité de classer les individus en sous-populations caractérisées par la prédisposition à certaines maladies ou par la réponse à un traitement particulier. Les mesures préventives ou thérapeutiques sont donc prescrites aux patients qui en bénéficieront tout en évitant d'imposer des effets secondaires aux individus qui n'en tireront pas parti. Les coûts associés à ces effets secondaires sont également évités.* »

Le congrès américain dans la loi 2010 sur la génomique et la médecine personnalisée la définit à l'article 11 comme: « *tout modèle de pratique médicale qui prône l'utilisation d'interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques en utilisant la génomique et l'historique familial afin d'améliorer la santé* » [2]

De manière plus générale, les publications scientifiques évoquent le concept des quatre «P» pour parler de la médecine personnalisée, évoquant la transformation de la pratique médicale due au nombre croissant de données à inclure dans le diagnostic. Ce nouveau paradigme tend à présenter la médecine personnalisée comme une médecine prédictive, préventive, personnalisée et participative, qui requiert de nouvelles stratégies organisationnelles et scientifiques permettant l'intégration de cette révolution dans le système de santé. La médecine «P4» est destinée à avoir un impact profond sur la médecine, en réduisant les coûts de santé, en digitalisant la pratique, créant ainsi des opportunités économiques importantes pour les Etats [3] .

A travers les concepts décrits ci-dessus, on peut identifier quatre domaines d'application de la médecine personnalisée. Elle peut être utilisée à des fins diagnostiques, pronostiques, préventives et thérapeutiques dans le but d'améliorer la santé des patients en adaptant les traitements ou en prévenant les maladies, grâce à l'utilisation des connaissances génomiques, protéomiques ou moléculaires disponibles à l'heure actuelle.

Médecine personnalisée et théranostique

Le terme théranostique, souvent assimilé au terme plus général « médecine personnalisée », a été introduit initialement pour désigner la combinaison d'un test diagnostique avec une thérapeutique ciblée, basée sur le résultat de ce test. Le concept a été précisé depuis, avec des interprétations un peu différentes, mais qui s'accordent sur la notion d'approche intégrée permettant de diagnostiquer, traiter et suivre la réponse aux traitements des maladies (le plus souvent applicable au cancer) [4]. L'association d'un examen diagnostique avec une thérapie innovante permet de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier de la thérapie ou à l'inverse, d'exclure ceux les plus à risque d'en subir les effets toxiques. Les rapports bénéfice/risque et coût/efficacité du

traitement en sont alors grandement augmentés. C'est grâce aux outils modernes de la biologie et de la médecine – bio-informatique, génomique, protéomique et biologie moléculaire– que cela est rendu possible.

La théranostique a trois applications principales :

- L'identification de sous-groupes de patients présentant un profil favorable à une réponse positive au traitement (efficacité).
- L'identification de sous-groupes de patients à risque ou susceptibles de développer des effets indésirables durant le traitement (sécurité)
- Le contrôle et la surveillance de la réponse au traitement (efficacité et sécurité).

La théranostique consiste donc à utiliser des indicateurs prédictifs pour adapter un traitement et en surveiller la réponse.

On admet de manière générale que la possibilité d'avoir des indicateurs permettant d'aider le médecin à prédire la réponse d'un patient à un traitement est très appréciée. Cependant, de tels indicateurs ne sont pas toujours faciles à générer et peuvent conduire à des problèmes économiques et sociétaux durant le développement et la commercialisation de médicaments très coûteux ne pouvant être raisonnablement prescrits qu'à un nombre de patients limité et bien défini [5].

La première application clé de la théranostique (et probablement la plus importante pour l'industrie et les payeurs) consiste en l'identification de populations de patients pour lesquelles le traitement sera efficace, par une détection grâce à un test diagnostique. Pour les patients, la théranostique se traduit en des traitements plus efficaces et la possibilité d'éviter des traitements inutiles ou des effets indésirables importants.

Depuis le séquençage complet de l'ADN du génome humain complété en avril 2003, l'allure de la découverte, des projets de développement et de l'acceptation clinique de la théranostique s'est accélérée [6]. Aujourd'hui dans les labels approuvés par la Food and Drug Administration (FDA), 10% des médicaments sur le marché recommandent l'utilisation d'un test génétique pour un traitement optimal et 1% d'entre eux utilise un diagnostic compagnon, destiné à déterminer de façon validée et spécifique l'éligibilité du patient à la thérapie .

Les initiatives réglementaires menées par la FDA ont stimulé le co-développement de médicaments et de leurs diagnostics compagnons. Un médicament qui requière un test pharmacogénomique pour la sélection et le suivi des patients devra avoir un test compagnon disponible.

Le nombre d'alliances entre les compagnies pharmaceutiques et diagnostiques augmente, avec une concentration dans le domaine du cancer [7]. Pour les compagnies pharmaceutiques, le partenariat peut réduire les délais de développement et augmenter les taux de succès alors que les compagnies diagnostiques y voient un intérêt financier puisque la preuve de l'utilité clinique, qui va de pair avec le développement d'un diagnostic compagnon, demande des investissements souvent supérieurs à 20 millions de dollars [8].

En 2006, 13 exemples importants de traitements et produits diagnostiques entrant dans le cadre de la médecine personnalisée étaient disponibles sur le marché. Aujourd'hui on compte plus de 72 exemples importants. En 2012, 50% des développements cliniques précoces font usage des biomarqueurs et l'investissement des industries dans la médecine personnalisée connaît une augmentation de 75% depuis 5 ans.

Ce développement rapide est dû à l'amélioration des connaissances sur le génome notamment grâce à la diminution rapide du coût moyen d'un séquençage complet, qui atteignant 300, 000,000 \$ en 2001 comparé à une

moyenne de 5000 \$ aujourd'hui. Les progrès de la science en génétique ont permis de développer de nouveaux traitements ciblés tout en améliorant le diagnostic et la prévention des maladies [6].

Médecine personnalisée et prévention

Un autre aspect moins connu et encore peu développé de la médecine personnalisée est son utilisation dans la prévention et l'identification des prédispositions pour les maladies.

Une idée qui est aujourd'hui à un stade très précoce est l'utilisation d'un historique de santé familial pour établir de façon systématique et standardisée une évaluation du risque de développement de certaines maladies. Une corrélation correcte des facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie des personnes pourrait permettre l'approximation du risque génétique et en permettre l'intégration dans le soin au patient. Ainsi, l'historique de santé familial a un potentiel pour aider à identifier des personnes à risque plus élevé pour une maladie et permettre la prise de mesures préventives en amont. Cependant, l'évaluation et l'intégration de l'historique de santé familial s'heurtent à trois problèmes majeurs :

- la standardisation des méthodes diagnostiques
- l'accessibilité de telles méthodes aux professionnels de santé : les infrastructures ne sont pas préparées aux méthodes d'analyse du génome et à une collecte systématique des informations des patients par des systèmes informatiques performants
- la mise en place de recommandations cliniques pour l'interprétation et l'usage de cette information [9].

L'application plus courante de la médecine personnalisée dans la prévention à l'heure actuelle est dans l'évaluation du risque de développer une affection

chronique. Une telle évaluation aide à déterminer les stratégies cliniques pour une meilleure prise en charge du patient. Un exemple bien connu d'évaluation du risque est le modèle de Framingham, échelle validée pour déterminer le risque cardiovasculaire à 10 ans chez toute personne, en fonction de paramètres tels que le cholestérol total, la pression artérielle mais aussi en fonction de facteurs liés au mode de vie comme par exemple être fumeur. Une décision thérapeutique est déterminée en fonction du score de Framingham. Cette décision peut être le changement du mode de vie du patient avec l'adoption de mesures diététiques ou l'instauration d'un traitement accompagné d'un changement des habitudes diététiques et l'arrêt du tabac.

Ainsi, la détermination du risque permet dans cet exemple d'adapter la stratégie thérapeutique à adopter pour un patient ou groupe de patients ayant le même score [10].

Pour cette raison, la prévention du risque par la mesure de paramètres classiques, n'impliquant pas nécessairement des technologies de pointe, est aussi un mode de médecine personnalisée.

Cependant l'application de la médecine personnalisée à visée préventive ne sera ici pas développée.

1.1.2 Evolution des stratégies de développement et de traitement

La recherche de nouvelles stratégies de développement

L'industrie pharmaceutique recherche aujourd'hui à optimiser les phases de développement des médicaments par de nouvelles stratégies plus efficaces, le but étant de pouvoir rembourser les coûts de développement investis en accédant au marché plus rapidement. La pression des payeurs sur les dépenses liées aux médicaments, la pénétration des génériques et l'aversion croissante au risque des agences réglementaires constituent les facteurs majeurs qui ont amené les

entreprises pharmaceutiques à revoir fondamentalement leur approche de l'innovation [11].

Alors que dans les années 90 entre 30 et 40 nouvelles molécules étaient approuvées par an par la FDA, ce nombre a chuté à 14 en 2007, et ce pour un coût de plus de deux fois supérieur (\$800 millions et \$1,2 milliard) diminuant ainsi la productivité par deux.

La figure 1 illustre la tendance actuelle et montre la diminution d'autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrées par la FDA entre 1996 et 2010.

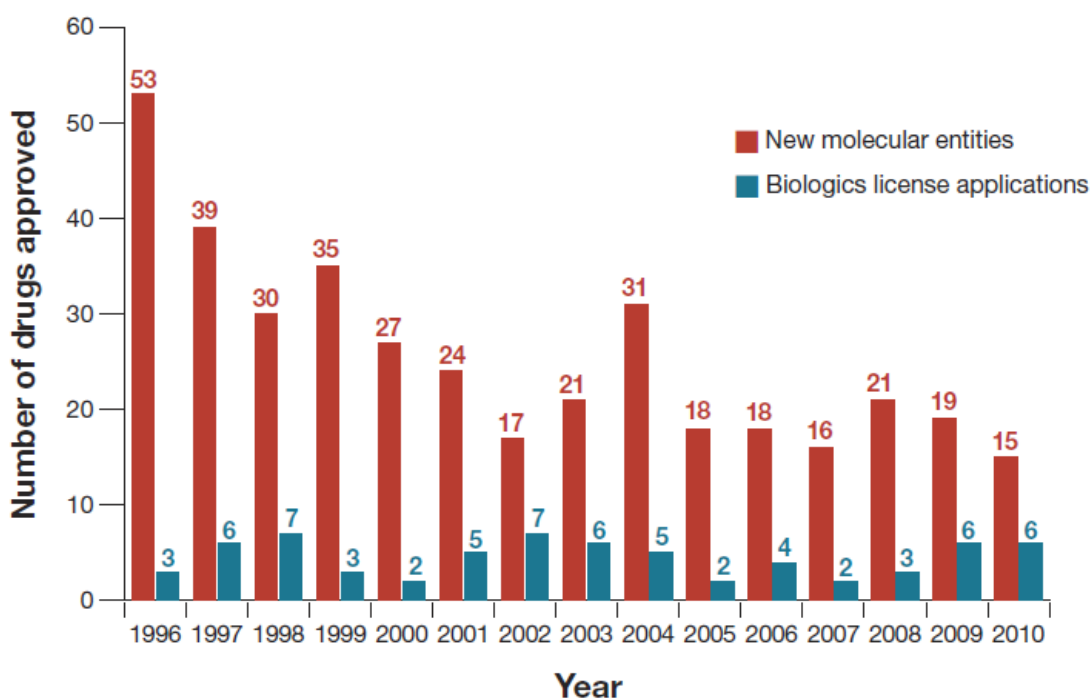


Figure 1 Nombre d'autorisations de mise sur le marché délivrée par la FDA entre 1996 et 2010 [12]

Le modèle des blockbusters destinés à traiter de grosses populations de patients s'épuise puisque le nombre de traitements disponibles et efficaces est important et le besoin relativement faible dans le traitement de ces maladies. L'industrie pharmaceutique est donc dans une phase de transition et se prépare à éradiquer

le modèle « one fit all ». L'amélioration des connaissances sur les maladies aide à définir de manière plus précise des cibles pour les nouvelles thérapies [13]. Un bon exemple illustrant l'amélioration des connaissances sur les maladies est celui du lymphome. Dans les 30 dernières années, la classification pathologique du lymphome s'est affinée de manière spectaculaire. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe aujourd'hui 30 types de lymphomes distincts. A l'heure actuelle, l'amélioration des connaissances de ces pathologies, en particulier des cancers, permet le développement d'essais cliniques plus ciblés [14].

La deuxième raison qui pousse les industriels à orienter leur stratégie vers des indications de niche est le renforcement des requis pour l'obtention d'un remboursement. Les coûts de santé augmentent de manière difficilement contrôlable en Europe et aux Etats-Unis et les industriels voient en la médecine personnalisée une solution permettant de corriger les problèmes tels que les hospitalisations liées aux effets indésirables, le diagnostic tardif et les traitements réactifs. Les payeurs ont l'espoir que cette nouvelle approche conduise à des traitements permettant un coût de prise en charge finalement réduit.

Afin de pouvoir développer des médicaments dans des indications de niche tout en assurant un remboursement des coûts de développement, les industriels identifient des cibles potentielles d'action du médicament dans d'autres indications thérapeutiques parfois très différentes de l'indication de niche originelle. Ainsi, le développement s'oriente aujourd'hui vers de multiples pistes à un stade très précoce afin de bâtir une stratégie d'enregistrement et de commercialisation robuste.

Dans cette nouvelle approche, une autre façade qui prend encore plus d'importance qu'auparavant est la démonstration du rapport coût-efficacité du

traitement. Les traitements développés dans des indications de niches sont typiquement des molécules biologiques complexes à produire et à contrôler et sont de ce fait très coûteuses. Le prix du médicament, lui, est calculé au niveau national par une comparaison avec les traitements issus des recommandations scientifiques aussi appelé le « standard of care ». Les nouvelles thérapies « ciblées » doivent donc, pour donner un bon retour sur investissement, apporter une bien meilleure efficacité ou diminuer des effets indésirables importants pour être coûts-efficaces [8].

C'est donc vers une approche intégrée que les compagnies pharmaceutiques développent de nouvelles thérapies. Le potentiel de la molécule entre en compte, plus seulement dans une indication mais dans différentes indications potentielles pour lesquelles il y a un besoin réel de trouver un traitement ou bien d'améliorer les traitements existants de façon significative.

Les industriels ne sont pas les seuls à promouvoir une approche plus adaptative dans le développement. Une équipe de recherche multidisciplinaire dirigée par le Centre pour l'Innovation Biomédicale de l'Institut des Technologies du Massachusetts (MIT) investigate l'évolution du développement des médicaments ainsi que les systèmes d'octroi de brevets. Le MIT NEWDIGS (NEW Drug Development ParadIGms) a pour but de comprendre, d'informer et de catalyser l'évolution du système réglementaire global afin d'améliorer la sécurité et l'efficacité des médicaments en usage, de réduire le risque pour les patients et de produire de meilleurs résultats thérapeutiques.

Le MIT NEWDIGS est une communauté sous la direction du MIT comprenant des représentants des agences réglementaires, des payeurs, des patients ainsi que de l'industrie, éléments influents sur le système de santé. Ce groupe collabore afin de construire une gamme d'éléments centraux permettant de faire évoluer les mécanismes d'évaluation des médicaments et de leurs systèmes

d'autorisation comme par exemple les méthodologies de recherche et d'analyse de données. Le centre d'intérêt initial du MIT NEWDIGS est le « Licensing adaptif », un paradigme réglementaire ayant le potentiel de bénéficier aux patients et à la santé publique si des éléments critiques s'alignent pour supporter son implémentation effective.

Le programme de « Licensing adaptif » du MIT NEWDIGS a pour but de maximiser le bénéfice des nouveaux médicaments pour la santé publique en équilibrant un accès rapide des médicaments pour les patients en ayant le plus besoin, avec le besoin d'améliorer de façon continue la compréhension de leur bonne utilisation pour optimiser le bénéfice clinique.

Le MIT NEWDIGS espère pouvoir trouver des nouvelles approches permettant d'avoir des systèmes réglementaires efficaces pour approuver et valider les sciences émergentes afin d'en faire bénéficier les patients de manière sûre et rapide [15].

L'impact des biomarqueurs sur la manière de développer des médicaments

La promesse des thérapies ciblées dans des sous-populations définies, en particulier dans le domaine du cancer, a amené à une transformation des procédés de développement des médicaments. Pour cibler le cancer avec succès et de manière précise, les industries accordent plus d'importance à générer des données préliminaires de qualité [15].

Ces données peuvent être générées par l'utilisation de biomarqueurs permettant de répondre à des questions clés durant le développement [16]. Les biomarqueurs sont maintenant utilisés de manière presque systématique dans les programmes de développement, en particulier en oncologie, mais également dans les maladies auto-immunes, cardiovasculaires, neurologiques

(schizophrénie et Alzheimer), ou encore dans le diabète et autres maladies métaboliques.

De manière générale, si on classe les biomarqueurs par leur fonction, on distinguera des biomarqueurs physiopathologiques et diagnostiques (troponine cardiaque pour les infarctus du myocarde), des biomarqueurs pronostiques (taux de Prostate Specific Antigen (PSA) pour le cancer de la prostate), des biomarqueurs prédictifs de la pharmacodynamie (état de phosphorylation d'une protéine témoignant de son activation/inactivation) et des biomarqueurs prédictifs de la réponse clinique à un traitement (human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) pour réponse au trastuzumab) [17].

Leur utilisation dans les phases de développement précliniques facilite la sélection de la molécule présentant les meilleures caractéristiques pour l'évaluation clinique parmi plusieurs candidates potentielles. Ensuite, utiliser des biomarqueurs de manière précoce dans les essais cliniques peut aider à identifier les patients répondeurs et permettre une preuve de concept plus rapide. Les biomarqueurs informent également le rationnel de sélection de la dose et la cinétique de la molécule. [18]. Pour preuve, une comparaison de la probabilité de transition d'une phase clinique à une autre (phase I vers phase II, phase II vers phase III, succès phase III) réalisée en oncologie (prenant en compte 908 agents anti-tumoraux en études cliniques), a montré que quel que soit la phase clinique, la probabilité de transition était augmentée si des biomarqueurs de stratification étaient utilisés [17]. Ce résultat s'explique par le fait que les biomarqueurs permettent d'informer les décisions de développement.

L'utilisation des biomarqueurs dans les phases de recherche et de développement peut évoluer vers leur utilisation dans un test diagnostic compagnon. Dans ce cas, ces biomarqueurs devront satisfaire des exigences de validation importantes puisqu'ils vont permettre de sélectionner la population

répondeuse. Un exemple bien connu est l'utilisation du test de HER2 dans le cancer du sein pour prédire la réponse des patientes au trastuzumab. La présence de la surexpression du gène HER2 détermine l'éligibilité au traitement. Aujourd'hui l'expansion des découvertes liées aux biomarqueurs conduit à un regain d'intérêt croissant pour les compagnies de diagnostics, créant de nouvelles opportunités de développement de thérapies ciblées et de tests diagnostiques validés.

1.2 La théranostique: thérapeutique et diagnostique, un nouveau souffle pour l'industrie du médicament ?

1.2.1 Diagnostics compagnons

L'évolution des approches de développement des médicaments vers une médecine et des programmes de développement intégrés, faisant usage de nouveaux outils tels que les biomarqueurs ont conduit à un essor des diagnostics compagnons. De nombreux médicaments sont efficaces chez des groupes de patients spécifiques et requièrent le développement d'un diagnostic compagnon de manière à informer les bonnes conditions d'utilisation du médicament. Les diagnostics compagnons sont des dispositifs médicaux de diagnostics *in vitro* (DIV) qui donnent des informations essentielles pour l'utilisation sûre et efficace d'une thérapie particulière.

Alors que leur finalité est claire : l'utilisation sûre et efficace d'une thérapie, les diagnostics compagnons sont cependant définis de façon différente en Europe et aux Etats-Unis.

En Europe, la commission européenne définit les diagnostics compagnons comme des dispositifs médicaux spécialement destinés à sélectionner des patients ayant une condition ou une prédisposition diagnostiquée au préalable pour leur éligibilité à une thérapie ciblée.

La FDA établit un cadre plus large dans sa manière de définir les diagnostics compagnons, incluant également des diagnostics permettant le contrôle du traitement et pas seulement des diagnostics permettant la sélection des patients pour un traitement.

Dans sa guidance «Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff In Vitro Companion Diagnostic Devices » issue en juin 2011, la FDA définit le diagnostic compagnon comme un DIV qui donne des informations essentielles pour l'utilisation sûre et efficace d'une thérapie en particulier [19]. L'utilisation du DIV avec ce traitement doit alors être stipulée dans les instructions d'utilisation ainsi que dans la notice des deux produits. De même le DIV doit être mentionné dans la notice de n'importe quel générique du produit thérapeutique.

L'utilisation du diagnostic compagnon a deux objectifs :

- l'identification de patients répondeurs
- le contrôle de la réponse et l'ajustement du traitement (dose, arrêt du traitement, plan de prise...).

La FDA exclue de cette définition les tests destinés à donner une information utile au médecin concernant l'utilisation du médicament mais qui ne sont pas un facteur déterminant dans la bonne utilisation du produit.

Les diagnostics compagnons démontrent peu à peu leur impact sur la sélection des patients pour développer des traitements efficaces. Les réglementaires prennent ainsi conscience de l'importance de la mise en place de mécanismes permettant d'évaluer les performances de tels tests, reconnaissant les risques associés à l'utilisation des diagnostics compagnons si ces derniers produisent des résultats erronés. D'autre part, des recommandations cliniques devraient se

mettre en place pour permettre aux médecins de choisir un test diagnostique au regard de ses performances cliniques. La mise en place de bonnes pratiques cliniques et d'un cadre réglementaire dans le développement de diagnostics compagnons devrait permettre l'évaluation de la valeur d'un test et encourager les fabricants de tests diagnostiques à produire des évidences cliniques robustes.

La FDA a proposé un modèle décrivant comment le développement en parallèle d'un médicament et de son diagnostic compagnon pouvait se faire afin d'aligner le processus réglementaire. Le co-développement de médicaments et de biomarqueurs utilisés pour les diagnostics compagnons a généralement été accepté comme la règle d'or. Le co-développement comme scénario idéal a également été décrit dans un papier de réflexion publié par l'Agence Européenne du médicament (EMA) en 2010, définissant de manière très générale les processus et types de données requises à chaque étape du développement d'un diagnostic compagnon [20].

Bien souvent, les éléments cruciaux au succès d'un co-développement sont la communication nécessaire à former une connexion entre les barrières culturelles de l'industrie du diagnostique avec l'industrie du médicament. Ainsi, le modèle de partenariat choisi pour un co-développement doit considérer le développement du diagnostic compagnon comme une partie centrale du succès commercial et clinique du développement.

1.2.2 Le besoin d'une expertise diagnostique pour les compagnies pharmaceutiques

L'essor de la théranostique soulève de nouveaux besoins pour l'entreprise du médicament. Le développement de diagnostics compagnons demande aux experts du médicament de développer un savoir dans le domaine du diagnostic qui n'est pas toujours acquis. Le secteur du diagnostic ayant ses propres règles, laisse beaucoup de liberté aux fabricants de dispositifs médicaux (DM). La

collaboration de ces deux domaines d'expertise nécessitera une évolution des systèmes en place au sein de ces secteurs de l'industrie.

De 2012 à 2014, la société de conseil dans le domaine pharmaceutique « Price waterhouse Coopers » s'attend à une croissance de l'intérêt des investisseurs envers l'industrie du DM de diagnostic in vitro (DMDIV). Selon « Diagnostics 2011 », l'étude bisannuelle de PwC sur l'industrie du DMDIV, cette tendance fait suite à la montée en flèche de la valeur des fusions-acquisitions dans le secteur dû en partie à l'accélération du nombre de partenariats avec l'industrie pharmaceutique portant sur les tests compagnons.

De janvier 2009 à avril 2012, 125 fusions et acquisitions avec des compagnies diagnostiques ont été identifiées ce qui représente une augmentation de plus de 29% par rapport aux années précédentes, reflétant la consolidation permanente de ce marché. Les fusions acquisitions devraient ainsi conduire à une expansion du marché du diagnostic dans de nouvelles aires géographiques et technologiques dans les prochaines années.

L'industrie du médicament quant à elle, affiche des chiffres de croissance relativement faibles dans les pays développés ce qui s'explique par la perte de brevets et l'impact de la crise économique qui se fait sentir depuis 2008. Les pertes de brevets devraient réduire les dépenses pour les médicaments princeps de 127 milliards de dollars en 2016. Aux Etats-Unis, la croissance sur les dépenses de santé devrait se restaurer mais restera à un niveau très bas. En Europe, la croissance devrait se situer entre -1% et 2% d'ici à 2016, comparée à 3.8% entre 2007 et 2011, du fait de l'augmentation des dettes nationales dues à la crise économique, traitée par des programmes d'austérité et de contrôle des dépenses de santé [22].

L'essor de la théranostique fait de l'expertise diagnostique un atout puissant dans la démonstration du bénéfice clinique des thérapies ciblées. L'industrie

pharmaceutique a bien compris l'intérêt du co-développement d'un test compagnon avec une thérapie. La plupart des grosses entreprises pharmaceutiques ont désormais une unité de diagnostique. L'enjeu actuel pour ces compagnies est de pouvoir intégrer les équipes de diagnostic dans les équipes de développement clinique afin de faciliter la découverte de biomarqueurs et la translation en tests diagnostiques (si nécessaire) dans les programmes de développement. Quatre modèles principaux d'investissement dans le diagnostic in vitro (DIV) sont décrits :

1. la constitution d'une activité industrielle à part entière dans une division « diagnostics » ;
2. la création d'une unité « diagnostics » au sein de la division « pharmaceutiques » pour développer des technologies de diagnostic pour des besoins spécifiques de cette division ;
3. la mise en place d'un groupe de business développement « diagnostics » pour diriger certaines activités de partenariat de la division « pharmaceutiques » avec des tiers ;
4. la création d'une division « produits de recherche » dont certaines technologies pourraient être adaptées à une utilisation médicale.

Parallèlement à la création d'unité diagnostique, la plupart des entreprises mettent aussi en place des partenariats externes pour accéder à l'innovation dans ce domaine.

L'avantage du partenariat entre l'industrie du diagnostic et celle du médicament est double. Pour les compagnies pharmaceutiques, l'utilisation de tests diagnostiques peut réduire les délais du développement clinique et augmenter les chances de succès. Pour la compagnie diagnostique, la possibilité de financer les

études d'utilité clinique est un élément déterminant du choix d'un partenariat [7].

Le tableau ci-dessous illustre les types de partenariats qui intéressent les compagnies pharmaceutiques (ici illustrant les partenariats établis entre janvier et août 2011):

Tableau 1 Exemples de partenariats entre compagnies diagnostiques et pharmaceutiques

Compagnie Pharmaceutique	Compagnie Diagnostique	Agrément de collaboration
Novartis	Foundation Medicine	Tests du génome pour le cancer
Ariad	MolecularMD	Diagnostics compagnons pour des médicaments dans la leucémie
Pfizer	MdxHealth	Essai pour un médicament en phase II dans le cancer du sein/ovaire
Ipsen	bioMérieux	Cancers hormonaux-dépendants
Takeda	Zindandel	Validation de biomarqueurs pour patients Alzheimer traités par pioglitazone
Novartis	Invivoscribe	Diagnostic compagnon pour traitement contre le leucemie, midostaurine, Phase III
AstraZeneca	Agendia	Thérapies ciblées pour le cancer colorectal

Clovis	Roche	Diagnostics compagnons pour candidats en développement pre-clinique dans le cancer du poumon
Merck	Roche	Diagnostics compagnons pour des anti-cancéreux en développement
Pfizer	Qiagen	Diagnostic compagnon pour le cancer du poumon, dacornitinib, Phase III

Ainsi, des compagnies comme Roche peuvent avoir leur propre unité de diagnostic sans nécessairement exclure les partenariats avec d'autres compagnies diagnostiques pour leur programmes de développement.

Bien que les diagnostics compagnons pour les thérapies anticancéreuses soient le point central des partenariats, d'autres domaines attirent l'attention des industriels du médicament. Par exemple, des partenariats existent pour l'utilisation de nouveaux biomarqueurs prédictifs de la maladie d'Alzheimer dans des études cliniques ou encore pour des maladies infectieuses tel que le partenariat entre GSK et Enigma Diagnostics.

Deux modèles principaux de développement d'un diagnostic compagnon sont rencontrés. Le modèle idéal, décrit dans la guideline de la FDA et de l'EMA est celui du co-développement avec la découverte en amont de la phase clinique, d'un biomarqueur d'intérêt permettant éventuellement le développement d'un test de sélection des patients [19, 20]. Un autre modèle est parfois rencontré quand on découvre de nouveaux biomarqueurs après des années de commercialisation du médicament. Le co-développement de biomarqueurs en parallèle des études cliniques est un modèle d'avenir qui nécessite la mise en place d'une approche intégrée et nouvelle de la part des industriels du médicament qui n'est pas encore devenue la règle d'or.

Pour les experts du diagnostic, un renouveau des mécanismes de développement actuels va se mettre en place puisque les exigences réglementaires des DIV évoluent. En particulier la directive 98/79/CE qui régule les DIVs va devenir un règlement, et inclura une définition spécifique ainsi que des règles particulières s'appliquant aux diagnostics compagnons. Cette tendance pousse aujourd'hui les compagnies

diagnostiques à chercher à développer des partenariats avec les compagnies pharmaceutiques déjà familières avec les investigations cliniques.

La collaboration entre l'industrie du DIV et celle du médicament est grandissante. Des mécanismes d'intégration se mettent en place afin de tirer profit du mieux que possible de ces partenariats pour le développement de thérapies ciblées. Cependant, de telles collaborations présentent des enjeux nouveaux auxquels les deux partenaires doivent encore trouver des réponses.

1.3 Le diagnostic compagnon: évolution de la législation en Europe

1.3.1 Evolution de la réglementation des diagnostics in vitro en Europe et impact sur les diagnostics compagnons

1.3.1.1 Cadre réglementaire des diagnostics in vitro et définitions

Les diagnostics compagnons entrent dans le cadre réglementaire des diagnostics in vitro qui sont aujourd'hui réglementés par la directive 98/79/CE [23]. Ce sont des dispositifs médicaux (DM) qui, du fait de certaines particularités sont réglementés par une directive spécifique s'appliquant prioritairement à la directive 93/42/CE qui réglemente les dispositifs médicaux [24].

Les méthodes d'évaluation des diagnostics in vitro sont similaires à celles des dispositifs médicaux mais les requis sont différents. Elles répondent aux principes de la « Nouvelle Approche » mis en place par la résolution du Conseil de 1985. Celle-ci fixe une nouvelle stratégie d'harmonisation technique et de normalisation qui se base sur les principes suivants :

- l'harmonisation législative est limitée à l'adoption des exigences essentielles (EE) auxquelles doivent correspondre les produits mis sur le marché communautaire, s'ils doivent bénéficier de la libre circulation dans la Communauté;
- les spécifications techniques des produits correspondant aux EE fixées par les directives seront énoncées dans des normes harmonisées;
- l'application de normes harmonisées ou d'autres normes est laissée à la discrétion du fabricant qui garde la possibilité d'appliquer d'autres spécifications techniques pour satisfaire aux exigences;
- les produits fabriqués conformément aux normes harmonisées bénéficient d'une présomption de conformité aux EE correspondantes

Le fonctionnement de la nouvelle approche exige que les normes offrent un niveau de protection garanti quant aux EE fixées par les directives et que les autorités nationales assument leurs responsabilités en matière de protection de la sécurité ou d'autres intérêts couverts par la directive. En outre, une procédure de clause de sauvegarde s'impose pour offrir la possibilité de contester la conformité d'un produit ou des lacunes des normes harmonisées [24]. La nouvelle approche a pour but d'assurer le bon fonctionnement du marché intérieur et d'assurer un niveau élevé de protection de la sécurité et de la santé humaine.

Les DIVs couvrent un large panel de produits pouvant être utilisés pour le dépistage et la prévention de maladies, le diagnostic, le contrôle de mesures thérapeutiques ou de traitement prescrits et l'évaluation d'interventions médicales.

L'Article premier de la directive 98/79/CE du parlement et du conseil définit le DM DIV comme suit:

« dispositif médical de diagnostic in vitro » (DMDIV): tout DM qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information:

- concernant un état physiologique ou pathologique
ou
- concernant une anomalie congénitale
ou
- permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des
receveurs potentiels
ou
- permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. »

Le 26 septembre 2012, une proposition de règlement préparée par la Commission européenne introduit dans cette définition deux notions qui n'entraient alors pas encore dans la définition des diagnostics in vitro (DIV) ; cette définition pourrait également introduire comme finalité du DIV la production d'information concernant la prédisposition à une condition médicale ou une maladie et la prédiction d'une réponse à un traitement [25].

1.3.1.2 Renforcement du cadre réglementaire : d'une directive vers un règlement

Le cadre réglementaire européen des diagnostics in vitro (DIVs) consiste aujourd'hui en la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil. Les DIVs ne sont pas sujets à une AMM délivrée par une

Autorité Compétente mais doivent répondre à une évaluation de la conformité qui est sous la responsabilité du fabricant. La directive 98/79/CE fait aujourd'hui une distinction entre les DIVs à hauts risques listés dans l'Annexe II de ladite directive et les DIVs non listés, qui sont par défaut soumis aux règles s'appliquant pour l'Annexe I. Pour les DIVs à haut risque listés dans l'Annexe II de la directive et les dispositifs destinés à l'autodiagnostic, l'évaluation de la conformité implique l'intervention d'un Organisme Notifié (ON), considéré comme un tiers parti indépendant. Les ONs sont désignés et contrôlés par les Etats Membres et agissent sous le contrôle de leurs Autorités Compétentes nationales. Une fois certifiés, les dispositifs portent le marquage CE les autorisant à circuler librement dans l'Union Européenne et les pays de l'Association Européenne de Libre Echange ainsi que la Turquie.

Bien que le cadre réglementaire existant des DIVs ait démontré ses mérites, il a été sujet à de nombreuses critiques ces dernières années. De nombreuses et substantielles divergences dans l'interprétation et l'application de la Directive ont émergés dans le marché unique. Les progrès scientifiques et technologiques auxquels sont sujets les DIVs à l'heure actuelle en sont une cause et la Directive encore en place semble ne plus permettre de répondre à cette évolution rapide, compromettant la sécurité et la bonne performance des DIVs en libre circulation au sein du marché unique.

Une révision proposée par la Commission le 26 septembre 2012 a pour but de surmonter ces divergences dans l'application de la Directive et de renforcer la sécurité des patients. Ce nouveau cadre réglementaire devrait permettre de supporter l'innovation et la compétitivité de l'industrie du

DIV et permettre un accès rapide et rentable pour les DIVs innovants, dans l'intérêt des patients et des professionnels de santé.

Le cadre réglementaire actuel des DIVs évolue ainsi d'une Directive vers un Règlement permettant une application uniforme de la réglementation au sein des Etats Membres. De même, le cadre réglementaire des dispositifs médicaux évolue vers un règlement qui englobera deux directives :

- Directive 93/42/CE des Dispositifs Médicaux (DM)
- Directive 90/385/CE des Dispositifs Implantables Actifs

Ainsi, le cadre réglementaire des DMs au sens plus général tend à évoluer de trois Directives vers deux Règlements ayant de nombreux aspects communs mais pour lesquels certaines caractéristiques propres aux DIVs ou aux DM sont adressées.

1.3.1.3 Elaboration d'une proposition de Règlement et historique des discussions

En réponse au récent scandale français des implants mammaires PIP, le commissaire John Dalli presse la Commission et demande en mars 2012 une analyse coordonnée entre les Autorités Compétentes pour le report des effet indésirables, une surveillance plus rapprochée des ONs, l'augmentation de la transparence avec un registre contenant une identification unique des DMs ainsi qu'un renforcement de la surveillance du marché par des contrôles aléatoires des ONs et des fabricants et des visites opportunes de contrôles par les ONs chez le fabricant [27]. Il émet cependant son souhait de ne pas établir une AMM pour tous les dispositifs médicaux. Déjà en discussion depuis quelques années, ce scandale presse le besoin de nouveaux standards pour les DIVs en Europe.

Une nouvelle proposition de règlement est publiée le 26 septembre 2012, fruit d'un long travail de consultations, groupes de travail et réunions entre les partis intéressés. Deux consultations publiques en 2008 pour les DMs puis 2010 pour les DIVs ont tout d'abord été tenues par la Commission afin d'adresser les principes généraux et les standards après collection de l'avis des partis intéressés. De 2009 à 2011, les problèmes à adresser dans la révision des réglementations étaient régulièrement discutés aux réunions du Groupe d'Experts des Dispositifs Médicaux ((MDEG) plus connu pour la publication des guidelines MEDDEV), des Autorités Compétentes pour les Dispositifs Médicaux (CAMD) ainsi que dans des groupes plus spécifiques au domaine du DIV. Les ONs ont également pu participer aux discussions ainsi qu'à des groupes de travail dédiés à des sujets spécifiques, tels que la classification et les produits frontières, les investigations cliniques, la surveillance du marché et matériovigilance, l'Identification Unique des Dispositifs. De plus, les directeurs des Agences de Santé («Heads of Medicine Agencies») et le MDEG ont organisé en avril et septembre 2011 des ateliers de travail en commun sur le développement du cadre légal des dispositifs médicaux. En parallèle, les représentants de la Commission ont régulièrement participé à des conférences afin de présenter le travail en cours et tenir des discussions avec les parties prenantes. Des réunions ciblées de haut niveau étaient tenues entre représentants d'associations d'industries, ONs, professionnels de santé et patients.

En juin 2011, le Conseil dresse des conclusions adressées à la Commission suite à une conférence sur l'innovation dans la technologie médicale et le rôle du secteur des DMs dans les enjeux de santé qui touchent l'Europe. Dans ses conclusions, il demande à la Commission d'adapter la législation des DMs aux besoins de demain afin de construire

un cadre réglementaire robuste, approprié, transparent et durable, élément clé pour stimuler le développement de DMs sécuritaires, efficaces et innovants pour le bénéfice des patients et des professionnels de santé en Europe. C'est suite à ces discussions que la Commission a émis en septembre 2012 deux propositions de règlement pour les DMs et les DIVs introduisant le nouveau cadre réglementaire aux Etats Membres.

1.3.1.3.1 La proposition de Règlement et nouveautés par rapport au cadre réglementaire existant

Les changements proposés dans le Règlement des DIV introduisent de nombreux concepts ayant pour but de clarifier et d'étendre la portée de la Directive 98/79/CE.

- **Etendre la portée de la législation**

La portée de la précédente Directive a été étendue de manière significative spécifiant de nouvelles règles pour certains dispositifs n'étant auparavant pas considérés comme DIVs ou n'étant pas explicitement mentionnés dans la directive. Ainsi, les dispositifs à haut-risque fabriqués et utilisés au sein d'un établissement de santé unique sont maintenant sujet à la plupart des requis de la proposition alors qu'ils faisaient auparavant parti d'une «classe à part», exclue des exigences requises par la directive des DIVs.

Un autre exemple est la mention faite des diagnostics compagnons, des tests génétiques à finalité médicale ou des logiciels médicaux qui sont maintenant explicitement mentionnés dans la proposition de règlement.

- **Passage d'une classification par liste vers une classification par le risque**

La classification des DIV est aujourd'hui basée sur un système de liste positive pour les DIVs à hauts risques, contenue dans l'Annexe II de la

Directive 98/79/CE. Bien qu'utile et approprié au moment de la création de la directive, ce système n'est aujourd'hui plus adapté à l'évolution rapide des technologies et des progrès scientifiques dans le domaine des DIVs.

La nouvelle proposition de règlement introduit donc une nouvelle classification par le risque également applicable, dans un sens plus général, pour les DMs.

Dans le nouveau système de classification, les DIVs seront divisés en quatre classes de risques :

- A (risque le plus bas) : risque pour le patient faible et faible risque pour la santé publique
- B : risque pour le patient modéré et risque faible pour la santé publique
- C : risque pour le patient important et risque modéré pour la santé publique
- D (DIVs à hauts risques): risque important pour le patient et risque important pour la santé publique

Les procédures d'évaluation de la conformité applicables pour les DIVs sont inspirées de procédures existant déjà auparavant pour les DMs (directive 93/42/CE) et ont été adaptées dans la nouvelle réglementation pour répondre à la classification proposée.

Les dispositifs de classe B, C ou D doivent obligatoirement impliquer un ON de manière proportionnelle au risque :

- Les dispositifs de classe D requièrent une attestation de la conformité de la conception, du type de dispositif ainsi que du système de management de la qualité (SMQ) complet mis en place par le fabricant. De plus, une revue par un groupe indépendant désigné par la

commission, le Medical Device Coordination Group (MDCG) , devra être faite en aval de l'examen réalisé par l'ON et chaque lot doit être contrôlé avec des revues fréquentes par un laboratoire de référence.

- Les dispositifs de classe C : requièrent une attestation de la conformité du SMQ par un ON et de la conception. De plus, une revue par l'autorité compétente devra être réalisée pour les diagnostics compagnons, en aval de l'examen réalisé par l'ON.
- Les dispositifs de classe B : requièrent une attestation de la conformité du SMQ par un ON.
- Seuls les dispositifs médicaux de classe A seront soumis à une auto-certification par le fabricant au vu de la relative vulnérabilité associée à ces produits. Cependant pour les dispositifs de classe A tels que les « tests rapides » destinés à être utilisés auprès du patient ; les dispositifs ayant une fonction de mesurage ou étant vendus stériles, un ON devra vérifier les aspects liés respectivement à la conception, à la fonction de mesurage ou au procédé de stérilisation.

La nouvelle classification a conduit la Commission à redéfinir les requis relatifs à chaque classe de DIV. Bien que la classification des DIVs ait changé, un parallèle peut être fait avec la réglementation précédente.

DIV de classe A : risque faible pour le patient et pour le public

Les DIV de classe A doivent répondre aux exigences exposées dans l'Annexe II. Pour cela le fabricant doit préparer la documentation technique relative au DIV et émettre une déclaration de conformité selon le modèle proposé à l'Annexe III du Règlement. Pour la plupart des cas, une auto-certification à l'entière responsabilité du fabricant est suffisante pour la mise sur le marché.

Des dispositions particulières s'appliquent cependant pour le cas suivants.

- DIV de classe A destinés à être utilisés à proximité du patient : la conformité de la conception doit faire l'objet d'une consultation d'un ON.
- DIV de classe A stériles : un ON doit attester de la conformité des aspects de sécurité et du maintien de la stérilité.
- DIV de classe A avec fonction de mesurage : un ON doit valider la conformité aux requis métrologiques.

DIVs de classe B : risque modéré pour le patient et élevé pour le public :

Les DIV de classe B doivent répondre aux exigences exposées à l'Annexe VIII. Pour cela le fabricant doit faire une demande d'évaluation de la conformité auprès d'un ON et démontrer la mise en place d'un système d'assurance qualité répondant aux exigences de la réglementation en vigueur.

DIV de classe C : risque important pour le patient et modéré pour le public :

Les DIV de classe C doivent répondre aux exigences exposées à l'Annexe VIII (qui décrit des exigences supplémentaires pour les classes C et D par rapport aux DIV de classe B). Pour cela le fabricant doit faire une demande d'évaluation de la conformité auprès d'un ON et démontrer de la mise en place d'un système d'assurance qualité répondant aux exigences de la réglementation en vigueur. De plus, il doit fournir la documentation technique liée à la conception pour l'évaluation.

Alternativement, les DIV de classe C peuvent être désignés conformes s'ils répondent à un examen CE de type selon l'Annexe IX couplé à une

évaluation de la conformité de la qualité de la production décrit dans l'Annexe X.

Des dispositions particulières s'appliquent aussi pour tous les DIV de classe A, B et C destinés à être utilisés auprès du patient ou d'auto diagnostic. Le fabricant doit alors répondre aux requis supplémentaires exposés à l'Annexe VIII section 6.1 (examen de la conception).

DIV de classe D : risque important pour le patient et important pour le public :

Les DIV de classe D sont ceux qui ont introduits le plus de nouveautés dans les requis de la proposition de règlement. Ils doivent répondre aux exigences exposées à l'Annexe VIII (qui décrit des exigences supplémentaires pour les classes D par rapport aux DIV de classe B et C) ou alternativement des Annexes IX et X.

Dans le cas où le fabricant choisit de faire une demande à l'ON selon l'Annexe VIII, il doit démontrer la mise en place d'un système d'assurance qualité répondant aux exigences de la réglementation en vigueur et doit faire réaliser un examen de la documentation technique liée à la conception par un ON. De plus, une vérification des lots par un laboratoire de référence de l'Union Européenne doit également être réalisée (attestant de la conformité aux Spécifications Techniques Communes ou autres solutions choisies par le fabricant).

Dans le cas où le fabricant choisit de faire une demande à l'ON selon les Annexes IX et X, il devra faire réaliser un examen CE de type ainsi qu'une évaluation de la qualité de la production incluant une vérification de lots par un laboratoire de référence de l'Union Européenne.

Pour les DIVs de classe D, chaque lot doit être contrôlé et le rapport de contrôle doit être envoyé à l'ON sans délai. Des échantillons de lots doivent également être envoyés au laboratoire de référence, selon une fréquence entendue entre l'ON et le fabricant, pour qu'un contrôle soit effectué de manière régulière.

Les ONs sont tenus de communiquer à la Commission toute demande d'évaluation de la conformité d'un dispositif de classe D. Cette communication est accompagnée d'une ébauche de la notice ainsi que d'un sommaire des performances et de la sécurité du dispositif. Cette notification est alors transmise au MDCG qui a le droit de soumettre ses commentaires sur l'évaluation de conformité réalisée par l'ON. Ces commentaires sont alors à prendre en considération. La nouvelle proposition de règlement prévoit également la possibilité pour la Commission de désigner des classes de DM spécifiques n'appartenant pas à la classe D pour lesquelles le groupe de coordination aura le droit de donner son avis sur l'évaluation de la conformité réalisée par l'ON.

Parallèle avec les requis de la directive 98/79/CE :

Le tableau ci-dessous résume les requis nécessaires pour les DIVs sous la directive 98/79/CE et fait un parallèle avec les requis proposés dans le nouveau règlement :

Tableau 2 Comparaison de la Directive et de la proposition de Règlement des DIVs

Classification selon 97/79/CE	Classification possible selon proposition de règlement	Requis pour le marquage CE selon 97/79/CE	Requis pour le marquage CE selon la proposition de règlement
Annexe I	Classe A	Pas de contrôle par ON. Auto-certification (déclaration de conformité aux EE)	Pas de changement
	Classe B Exemple : tests d'urine pour diabète	Pas de contrôle par ON. Auto-certification (déclaration de conformité aux EE)	Contrôle SMQ par un ON en plus de conformité aux EE
	Classe C Exemple : diagnostics compagnons	Pas de contrôle par ON. Auto-certification (déclaration de conformité aux EE)	Contrôle par ON du SMQ et examen de la conception en plus de conformité aux EE
Annexe I, fonction de mesure	Classe A, fonction de mesure	Conformité aux EE Contrôle par ON de la conformité aux requis métrologiques	Pas de changement
Annexe I, stérile	Classe A, stérile	Conformité aux EE Contrôle par un ON des aspects de la production relatifs à assurer le maintien de la stérilité	Pas de changement

Annexe autodiagnostic	I, Classe A	Conformité aux EE	Pas de changement
	Exemple : test de grossesse	Examen de la conception par ON	
	Classe C	Conformité aux EE	Contrôle par ON du SMQ complet en plus
	Exemple : mesure du glucose sanguin	Examen de la conception par ON	
Annexe II liste B	Classe C	Options :	Pas de changement
	Exemple : test rubéole, PSA, trisomie 21	1- SMQ complet et examen de la conception 2- Examen CE de type et AQ production 3- Examen CE de type et vérification produit	
	Classe D	Options :	Contrôle par un ON du SMQ complet, conformité de la conception. En plus, revue par groupe indépendant (MDCG) et contrôle de chaque lot.
	Exemple : marqueurs pour groupes sanguins Kell et Duffy (risque important pour la santé publique)	1- SMQ complet et examen conception 2- Examen CE de type et SMQ production 3- Examen CE de type et vérification produit	

Annexe II liste A	Classe D	Options :	Contrôle par un ON du SMQ
	Exemple : test de l'hépatite, VIH	<p>1- SMQ complet et examen conception</p> <p>2- Examen CE de type et AQ production</p> <p>3- Examen CE de type et vérification produit</p> <p>Et vérification de chaque lot avant la mise sur le marché comparé aux spécifications techniques communes (ou autre méthode choisie et justifiée par le fabricant)</p>	complet, conformité de la conception. En plus, revue par groupe indépendant (MDCG) et contrôle de chaque lot.

- **Evidence clinique**

Une des différences s'ajoutant à la réglementation actuelle par rapport à la précédente réglementation des diagnostics in vitro est le domaine de l'évidence clinique.

Actuellement la directive en vigueur n'exige pas clairement la démonstration d'évidence clinique pour les DIVs. La directive relative aux dispositifs médicaux de DIV prévoit seulement, pour les DIV visés à l'annexe II, l'adoption de spécifications techniques communes qui établissent, de manière appropriée, les critères d'évaluation et de réévaluation des performances, les critères de libération des lots, les méthodes de référence et les matériaux de référence. Une mention est faite à l'Annexe III décrivant les exigences pour la déclaration de la conformité mentionnant que *« les données adéquates de l'évaluation des performances, démontrant les performances alléguées par le fabricant (...) ; ces données devront provenir d'études menées dans un environnement clinique ou un autre environnement adéquat ou résulter de références bibliographiques pertinentes. »*, cependant aucune recommandation claire n'est faite pour la démonstration d'évidence clinique.

La décision du 7 mai 2002 portant sur les spécifications techniques communes pour les produits de la liste A de l'annexe II fait mention du besoin d'évidence clinique pour cette classe de produits. Cependant, le cadre d'application de la décision reste très limité.

Dans la proposition de règlement, les requis pour la démonstration d'évidence clinique sont clairement énoncés à l'Annexe II (documentation technique), applicables à tous les DIVs et vont beaucoup plus loin que les exigences actuelles. La démonstration des EE doit inclure une démonstration d'évidence

clinique pour tous les DIVs et une démonstration de la performance clinique pour tous les DIV exceptés ceux de la classe A, qui sera incluse dans le dossier de documentation technique du fabricant.

En janvier 2012, le Global Harmonization Task Force (GHTF) propose de définir l'évidence clinique de la manière suivante : « *L'évidence clinique pour un DIV est toute l'information qui supporte la validité scientifique et les performances pour son utilisation prévue par le fabricant.* ».

La performance clinique est alors définie comme « *la capacité d'un DIV de produire des résultats corrélés à une condition clinique ou physiologique particulière en accord avec une population cible et un utilisateur défini* » [28].

Ainsi, les fabricants de DIV doivent à présent préparer un rapport d'évidence clinique à inclure dans la documentation technique, structuré de la manière suivante :

- Démonstration de la validité scientifique

Cette partie du rapport est destinée à donner la preuve qu'il y a corrélation entre une condition clinique ou un état physiologique donné avec le biomarqueur. De ce fait, cette partie du rapport n'est pas forcément requis si le biomarqueur utilisé est d'utilisation bien établie.

- Rapport d'évaluation des performances

L'évaluation des performances d'un DIV est le procédé par lequel les données générées sont évaluées et analysées pour démontrer la performance analytique et la performance clinique du DIV pour son utilisation dans les conditions prévues par le fabricant. La démonstration de la performance clinique n'est pas requise pour les DIV de classe A, ni pour les DIV étant d'utilisation bien établie.

Dans les cas où une démonstration de la conformité basée sur les performances cliniques ne serait pas jugée appropriée, une justification doit être donnée. Cette

justification peut être basée sur les résultats du système de management des risques mis en place par le fabricant. Celui-ci peut également prendre à l'appui certaines caractéristiques du DIV notamment l'utilisation prévue pour celui-ci, les performances attendues et les allégations que le fabricant veut défendre pour justifier une exemption.

Le nouveau règlement mentionne également des conditions particulières pour les études interventionnelles ou les études impliquant des procédures invasives ou à risque pour les participants. Ce type d'études requiert le dépôt d'une demande par le système électronique. Le fabricant obtient ainsi un numéro d'identification unique pour l'étude. Une seule demande d'autorisation est nécessaire même si l'étude est conduite dans plus d'un Etat Membre. Cette demande doit être accompagnée du dossier d'évaluation de la conformité. Si l'Etat Membre ne répond pas dans les 6 jours suivant la demande, celle-ci est considérée comme approuvée. Le fabricant peut alors enregistrer les informations relatives à l'étude dans le système électronique centralisé qui devrait être mis en place par la Commission.

- Renforcement du rôle des Organismes Notifiés

Les procédures d'évaluation de la conformité utilisées par les ONs pour auditer les fabricants ont été renforcées et rationalisées, afin de donner plus de pouvoir aux organismes notifiés et de spécifier les règles selon lesquelles un ON devrait performer son évaluation à la fois avant et après la mise sur le marché (documentation à soumettre, cadre de l'audit, inspections surprises des usines, contrôle d'échantillons). Ces précisions devraient également faciliter un alignement des requis demandés par les ON en Europe. Un contrôle post-marketing plus important à la charge des ON est également introduit. Ceux-ci auront la responsabilité de conduire des évaluations régulières des fabricants après la mise sur le marché.

De plus, les ONs auront maintenant l'obligation de désigner un comité d'experts pour les nouvelles demandes d'évaluation de la conformité de dispositifs à haut-risque (le MDCG). Le MDCG aura la possibilité de demander à l'ON de soumettre un rapport d'évaluation préliminaire sur lequel le comité pourra émettre des commentaires dans un délai de 60 jours, avant que l'ON ne puisse émettre un certificat. Cette nouvelle étape permettra aux Autorités de reconsidérer des évaluations individuelles et de donner leur avis avant qu'un dispositif ne soit mis sur le marché.

- Vigilance et surveillance du marché

La nouvelle proposition de règlement introduit également des bonnes pratiques de réactovigilance pour les DIVs. Une des propositions est l'introduction d'un système de notification électronique des cas de réactovigilance. Ce système centralisé serait accessible par la Commission Européenne, les Etats Membres et les ONs. Un accès au public et aux professionnels de santé est également discuté dans la proposition de règlement. Ce système aura pour but de favoriser l'harmonisation entre les Etats Membres afin de pouvoir classer les cas et partager le travail de vigilance entre ces derniers. Cette harmonisation passe par l'introduction d'une typologie des incidents sérieux et des actions correctives par catégorie de DMs ; l'harmonisation des formulaires de notification ; et la révision des délais pour la notification des cas de réactovigilance. En parallèle, une augmentation de la surveillance du marché par les Etats Membres est proposée, introduisant une procédure au niveau Européen dans les cas où un DIV présenterait un risque pour la santé et la sécurité des patients, des utilisateurs ou d'autres personnes.

De plus, un système de traçabilité des DIV est introduit dans la proposition de règlement, introduisant un UDI « Unique Device Identifier » qui permettrait d'assurer une meilleure identification de la chaîne de production et de

distribution. De cette manière, la Commission espère d'une part augmenter la transparence du circuit des dispositifs médicaux afin de pouvoir identifier rapidement le fabricant, le représentant légal en Europe et l'importateur du DIV et d'autre part avoir une vue globale des DIVs actuellement en circulation dans l'Union Européenne.

1.3.2 Impact sur la législation des diagnostics compagnons et mise en perspective avec la réglementation américaine

A l'heure actuelle, les diagnostics compagnons ne sont pas clairement mentionnés dans la Directive européenne. De ce fait ils sont régulés comme des diagnostics représentant un faible risque, étant soumis à une auto-certification par le fabricant, attestant de la conformité du test diagnostique avec les EE. Ainsi, un ON doit recevoir une déclaration de conformité de la part du fabricant, mais aucune revue de la documentation technique ou audit du SMQ avant mise sur le marché du diagnostic n'est réalisé par l'ON. Le développement du médicament se fait séparément et aujourd'hui il n'y a pas mention du test ou du médicament dans le label de ceux-ci, aussi appelé « cross-labelling ».

Aux Etats-Unis, les diagnostics compagnons sont des dispositifs de classe III à haut risque et requièrent une AMM délivrée par la FDA avant de pouvoir commercialiser le produit. Deux mécanismes de revues existent :

- Si le diagnostic compagnon est comparable à un diagnostic déjà existant sur le marché, une « 510 (k) clearance » sera délivrée dans les 30 jours suivant le dépôt du dossier.
- Si le diagnostic compagnon est innovant et ne peut pas être comparé à un diagnostic existant sur le marché, une « Pre-Market Approval » sera demandée et délivrée après examen du dossier

Les diagnostics compagnons sont souvent considérés comme des « combination product » par la FDA (si leur utilisation ne peut être dissociée du médicament de par le label, le plan d'investigation clinique, l' « intended use statement »)) et doivent donc être approuvés conjointement avec leur médicament. L'évaluation se fait donc entre le Center for Drug Evaluation and Research (CDER) et le Center for Device and Radiologic Health (CDRH) de façon conjointe. L'évaluation est coordonnée et le produit est le plus souvent classé comme médicament puisque le mode d'action principal pour l'efficacité est le médicament dans le cas de l'association diagnostic compagnon-médicament. De ce fait, l'évaluation sera conduite par le CDER qui consultera le CDRH en interne. Le promoteur devra donc conduire des études cliniques en ouvrant un Investigational New Drug application (IND) et le CDER se chargera de transmettre l'information sur le test diagnostique pour revue au CDRH. Cela permettra au promoteur de conduire des études cliniques sans avoir une AMM pour le diagnostic et le médicament, dans le but d'en obtenir une. Une fois le médicament approuvé, la FDA requiert souvent un « cross-labelling » du médicament et du diagnostic dans leurs notices respectives.

Le tableau ci-dessous résume les différences entre l'Europe et les Etats-Unis quant à la réglementation des tests diagnostiques dans le cas d'un diagnostic innovant:

Tableau 3 Comparaison des législations européennes et américaines pour les diagnostics compagnons

Aspects importants	Europe (Directive 98/79/CE)	Europe (proposition de Règlement)	Etats-Unis
Règlementation	Directive des DIV	Règlement	21 CFR des Etats-Unis
Classification	Bas risque (Annexe III)	Risque important pour le patient, risque modéré pour santé publique (Classe C)	Plus haut risque (Classe III/Pre Market Approval)
Etudes	Conformité aux EE (auto-certification). Pas de démonstration d'évidence clinique requise.	Examen par ON du dossier de conception et SMQ Démonstration d'évidence et performance clinique incluse dans le dossier de conception Revue par Autorité Compétente	IDE/IND (études cliniques) Etude d'évaluation des performances
Enregistrement	Déclaration de conformité (marquage CE)	Marquage CE après contrôle par ON et Autorité compétente	PMA (Pre-Market Approval/AMM)
Entités en jeu	ON	ON et Autorité Compétente	Autorisation par la FDA (coordination entre CDER et CDHR)
Labelling	Pas de cross-labelling	Sujet à discussion avec ON et Autorité Compétente (en général terme générique pour test)	Cross-labelling

Comme le montre ce tableau, les réglementations telles qu'elles existent à l'heure actuelle sont loin d'être harmonisées quant à la conception du risque que représentent les diagnostics compagnons. C'est en partie pourquoi, le nouveau règlement proposé par la commission européenne revoit entièrement la réglementation des diagnostics compagnons. Ils seront maintenant dans la classe C des dispositifs à risque important pour le patient, risque modéré pour la communauté. En plus des règles s'appliquant génériquement à la classe C, il est proposé que les diagnostics compagnons soient soumis à une revue par l'EMA ou un Etat Membre (selon la procédure d'enregistrement choisie pour le médicament) avant l'obtention du marquage CE, s'ils sont destinés à déterminer l'éligibilité des patients au traitement. Celle-ci aura un droit de réserve sur l'évaluation faite par l'ON et celui-ci devra prendre cet avis en compte dans son évaluation.

La réglementation européenne connaît un grand changement pour les fabricants de diagnostics compagnons. Ce changement aura certainement un impact plus important sur les petites companies de diagnostics qui ne commercialisent pas encore globalement, et ne sont pas soumises à la réglementation américaine. Pour les entreprises du médicament développant des diagnostics comme des médicaments de façon globale (déjà soumis à la réglementation américaine qui impose le plus souvent des études cliniques), l'impact de la législation européenne sera certainement moindre. On peut s'attendre alors à une augmentation des partenariats permettant aux plus petites entreprises de développer les essais cliniques aujourd'hui nécessaires au développement de diagnostics compagnons. L'argument majeur en faveur de la législation en vigueur aujourd'hui est sa flexibilité pour les petites et moyennes entreprises et la compétitivité en matière d'innovation dans le DM qu'offre l'Europe à l'heure

actuelle. Le nouveau règlement est donc une proposition et est actuellement discutée par le Parlement et le Conseil européen (2013/2014). La phase d'implémentation nationale se déroulera en 2017.

2 Co-développement d'un médicament et d'un diagnostic compagnon

2.1 Coordination de deux programmes de développement

2.1.1 Les enjeux d'un co-développement global

Le co-développement est un enjeu de taille pour les compagnies pharmaceutiques et diagnostiques puisqu'il s'agit de coordonner des programmes de développement intégrant deux domaines pour lesquels la technologie évolue rapidement et qui soulèveront des questions uniques à leur association.

Il est donc question d'intégrer dans un programme de développement la diversité réglementaire globale des diagnostics compagnons, à celle des médicaments et d'en tirer bénéfice en intégrant les études nécessaires à la commercialisation du test aux études conduites pour le médicament. Le co-développement intégré est un modèle idéal pour le développement de diagnostics compagnons, en particulier quand le test diagnostique est essentiel à l'utilisation sûre et efficace du produit thérapeutique.

Alors que le co-développement en parallèle d'un médicament avec son diagnostic compagnon est considéré comme le modèle idéal de développement de médecine personnalisée, cette approche n'est pas toujours possible. Par exemple, dans les cas où un test est destiné à identifier un évènement indésirable rare il est très courant que celui-ci ne soit identifié qu'après la commercialisation du médicament, rendant impossible le co-développement d'un test diagnostique durant le développement. Dans ce cas, il est souvent requis de conduire des

études supplémentaires de façon à rétrospectivement analyser une population à risque après avoir collecté des données post-commercialisation.

Les requis réglementaires pour les diagnostics compagnons divergent aujourd'hui en Europe et aux Etats-Unis bien que la réglementation européenne tende à se rapprocher de la réglementation américaine, avec l'augmentation des requis en matière d'évidence clinique et la mise en place d'une revue par l'Autorité Compétente chargée de l'évaluation du médicament. Les acteurs de l'industrie pharmaceutique, cherchant à développer de nouvelles thérapies de façon globale, s'alignent aujourd'hui avec la réglementation la plus stricte.

2.1.2 Le concept de co-développement selon la FDA

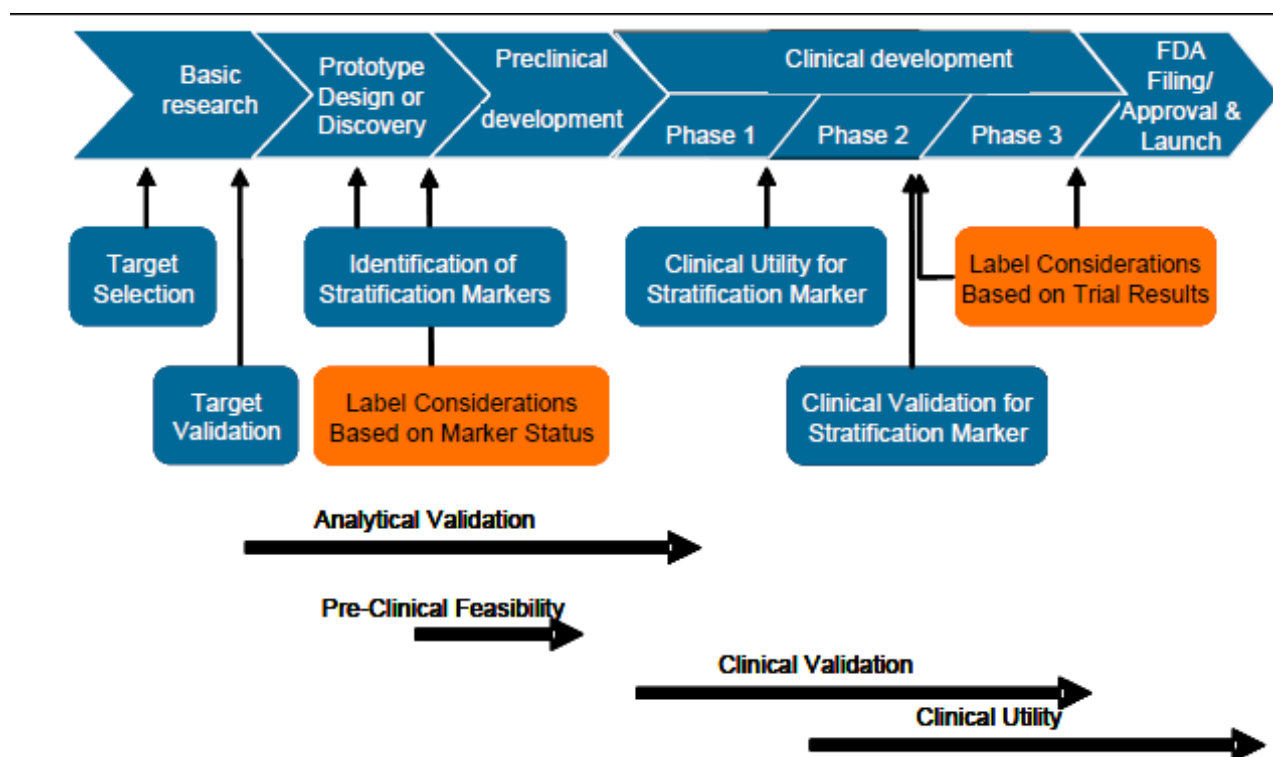
Une guideline publiée par la FDA en 2005 détaille le concept de co-développement pour les diagnostics compagnons à un produit thérapeutique. L'emphasis est portée sur l'importance de coordonner le développement du diagnostic avec celui du produit thérapeutique, le risque étant de ne pouvoir approuver l'un sans l'autre, retardant ainsi la mise sur le marché [29]. La guideline mentionne en effet que la validation clinique et la démonstration de l'utilité clinique du test doivent être intégrée dans le programme de développement. Il est du devoir du promoteur de développer un test de DIV dans le plan de développement du médicament afin que le test compagnon puisse être approuvé au même moment. Tous les modèles de partenariat sont possibles, et la guideline évoque également la possibilité de développer un DIV déjà existant pour une utilisation différente. Dans ce cas, le DIV devra tout de même être soumis à une AMM pour être utilisé dans un nouveau contexte.

L'objectif des études réalisées est de s'assurer que les résultats du test diagnostique chez la population cible soient reliés de façon appropriée à la réponse attendue, c'est-à-dire à la sécurité ou à l'efficacité du médicament. Ainsi, la FDA suggère que les études cliniques prennent en compte des critères

analytiques et cliniques recrutant des patients précautionneusement sélectionnés. Les résultats cliniques collectionnés pourront ainsi être analysés en relation avec les résultats du test.

Ci-dessous, la frise illustre les étapes de développement suggérées par la FDA, pouvant être utilisées par le promoteur dans une approche intégrée :

Figure 2 Concept de co-développement d'un médicament et d'un diagnostic : les étapes clés du développement



Cette guideline mentionne les éléments importants que le promoteur devra considérer dans le co-développement d'un test et d'un médicament ainsi que des recommandations générales sur le processus réglementaire à suivre dans un co-développement. Les trois éléments importants du développement d'un diagnostic compagnon sont abordés dans cette guideline :

- La validation analytique du test: cette section décrit les requis pour la capacité in vitro du test à mesurer le biomarqueur d'intérêt, ce qui inclu la sensibilité et la spécificité analytique du test en laboratoire.

- La validation clinique du test : cette section décrit la capacité du test à détecter ou prédire la condition d'intérêt chez le patient et inclut la sensibilité et la spécificité clinique et/ou d'autres indicateurs de performance permettant de tester des échantillons biologiques.
- L'utilité clinique du test : cette section décrit les éléments qui devraient être considérés pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient d'un diagnostic

La guideline de la FDA de 2011 « In vitro companion diagnostic devices » donne des indices sur la façon d'aborder le processus réglementaire et les éléments clés du co-développement : elle donne des éléments de compréhension sur le processus de revue par la FDA du test et du médicament, établit des règles pour le labelling et l'application pour des essais cliniques [19].

Un papier de réflexion issu par l'EMA en 2010 donne des éléments se rapprochant de la guideline publiée en 2005 par la FDA, détaillant les étapes du co-développement d'un médicament et de son test compagnon et précisant bien que la réglementation des DIVs n'entrent pas dans le cadre de cette guideline [20].

Dans les parties suivantes, nous développerons en détail les étapes dans le précliniques, cliniques et réglementaires d'un co-développement, détaillées en partie dans les guidelines énoncées ci-dessus.

2.1.3 Etapes de développement d'un diagnostic compagnon : de la découverte d'un biomarqueur aux essais cliniques confirmatoires

2.1.3.1 La phase de découverte d'un ou plusieurs biomarqueurs d'intérêt

Quand les premiers essais sur la molécule d'intérêt sont réalisés dans les laboratoires de recherche, il se peut qu'un biomarqueur d'intérêt soit identifié chez l'animal. Souvent à ce stade, un ou plusieurs biomarqueurs d'intérêts sont identifiés selon le niveau de connaissance de la voie moléculaire impliquée dans

le mécanisme d'action du médicament. Il se peut également qu'un biomarqueur soit identifié bien plus tard dans le développement du médicament. Différents types de biomarqueurs peuvent être identifiés à ce stade, les plus courants étant des biomarqueurs de pharmacodynamie permettant d'évaluer l'effet du médicament, par exemple permettant de montrer si le médicament engage une cible, le degré d'inhibition/d'activation et les délais d'inhibitions. Ces biomarqueurs sont très utiles pour informer les décisions de développement d'un composé par rapport à un autre. Dans certains cas, un biomarqueur potentiellement pronostic de la maladie ou prédictif de la réponse au traitement ou d'un effet indésirable important pourra être identifié pour un phénotype particulier en phase préclinique. Dans ce cas, ce biomarqueur pourra être testé en phase clinique et un test diagnostique devra être validé en laboratoire idéalement avant la phase clinique [16].

A ce stade du développement, un essai prototype est acceptable pour l'identification du biomarqueur d'intérêt. L'essai devrait avoir les caractéristiques essentielles pour permettre l'évaluation du biomarqueur : une méthode claire et des essais acceptables avec une spécificité pour le tissu et la maladie, ainsi qu'une sensibilité et une spécificité suffisante pour le biomarqueur afin de pouvoir supporter le rationnel de son application dans un contexte préclinique et clinique [20]. A ce point du développement aucune translation de ces résultats ne peut attester de la sensibilité/spécificité pour des échantillons biologiques en phase clinique.

2.1.3.2 Passage de la phase préclinique à la phase clinique

Avant d'entrer en phase clinique, l'essai permettant de détecter le biomarqueur d'intérêt doit tout d'abord pouvoir justifier du fait que les résultats qu'il génère dans des études animales/sur des cellules sont également pertinents pour l'homme. Pour cela le promoteur devrait s'assurer que la même entité est

identifiée et mesurée chez l'homme et l'animal et que la fonction de cette dernière est la même chez les deux espèces. Dans certaines situations, des adaptations seront nécessaires, comme par exemple sur un test ADN où les acides nucléiques de la séquence d'un gène seraient légèrement différents de chez l'homme.

A ce stade, la validation analytique du test devrait commencer puisque le rationnel d'utilisation en phase clinique est suffisamment solide. La validation analytique du test permet d'évaluer la capacité du test à mesurer le biomarqueur d'intérêt. Cette étape permet de s'assurer que le test est sensible et spécifique pour le biomarqueur et consiste à développer une méthode de dosage adaptée.

2.1.3.3 Test du biomarqueur en phase clinique

Avant de commencer les études chez l'homme, le promoteur devra soumettre une demande d'essai clinique. En règle générale, les données à soumettre dans le dossier à ce point d'avancement du développement ne nécessitent pas d'inclure les investigations réalisées sur le biomarqueur puisque celui-ci a alors un caractère exploratoire. Une fois la molécule entrée en phase clinique, différentes études de tailles croissantes vont permettre d'obtenir plus d'information sur le/les biomarqueur(s) candidats. Dans le cas d'un co-développement, il est alors important d'inclure les étapes de validation du biomarqueur dans le concept des essais cliniques. Une étude pilote sera destinée à établir la preuve de concept, confirmant la possibilité d'entrer dans les phases de validation dans des études multicentriques [19]. Dans un programme de co-développement, trois éléments importants vont permettre aux autorités de santé de pouvoir qualifier le biomarqueur dans le contexte d'utilisation proposé par le promoteur :

- La validation analytique
- La validation clinique

- La démonstration de l'utilité clinique

Idéalement, des pré-spécifications cliniques et analytiques devront être établies durant les phases exploratoires du développement. La validation analytique permettra de déterminer des intervalles quantitatifs pour lesquels le test sera positif, négatif et des zones équivoques dans la population à l'étude et d'établir une méthode de dosage appropriée selon le type de biomarqueur et son contexte d'utilisation. La validation clinique permettra d'établir s'il y a une corrélation entre le résultat du test et les résultats cliniques. Il sera également important, de démontrer le rationnel biologique de l'utilisation du biomarqueur, notamment de savoir différencier un biomarqueur pronostic d'un biomarqueur prédictif. Pour cela, il faudra tester différents sous-groupes de patients présentant ou pas le biomarqueur d'intérêt. Des études de tailles croissantes permettront d'arriver à l'étape de validation clinique, on distingue une phase pilote, une phase d'évaluation et une phase de validation.

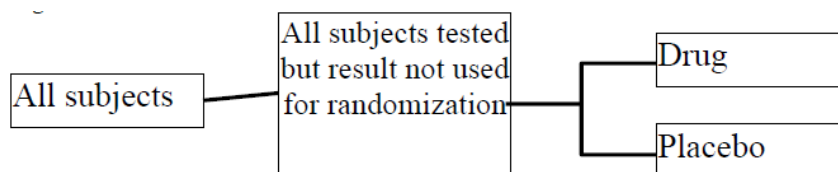
Une fois la validation clinique et analytique établie, les études confirmatoires devront établir de manière prospective l'utilité clinique du biomarqueur d'intérêt. Pour cela il faut pouvoir démontrer une amélioration du rapport bénéfice-risque apportée par l'utilisation du biomarqueur en plus de l'amélioration apportée par le traitement. La démonstration de l'utilité clinique pourra également faire partie du plan de management des risques et sera réévalué dans la phase de post-marketing du médicament.

La FDA propose deux concepts d'études cliniques pour démontrer l'utilité clinique [29].

Si pour des raisons pratiques et/ou techniques, il n'est pas possible de pratiquer le test du biomarqueur dans tous les sites de l'étude ou d'obtenir les résultats de l'évaluation du biomarqueur dans un délai raisonnable dans tous les sites de l'étude, une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle en parallèle est

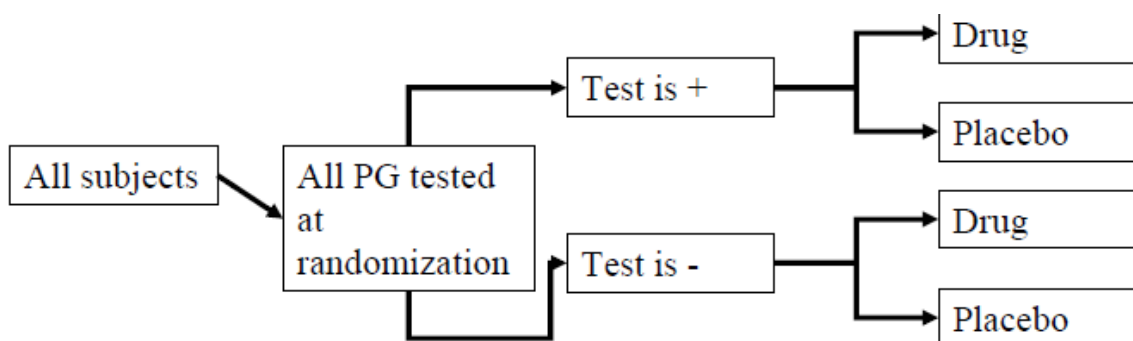
suggérée. Dans ce cas, une analyse statistique du critère clinique principal étudié dans les sous-populations établies par les résultats de l'évaluation du biomarqueur sera réalisée a posteriori

Figure 3 Design recommandé par la FDA d'une étude confirmatoire dans un co-développement : cas numéro 1



Dans la situation inverse ou il est possible de disposer des résultats de l'évaluation du biomarqueur à temps dans l'intégralité des sites de l'étude, une double randomisation est appliquée aux sujets participants à l'étude selon le résultat du test d'évaluation du biomarqueur et du traitement auxquels ils sont affectés :

Figure 4 Design recommandé par la FDA d'une étude confirmatoire dans un co-développement : cas numéro 2



2.1.4 Les étapes réglementaires du co-développement

Pour la FDA, le processus d'autorisation du médicament et du diagnostic est concomitant à l'autorisation du médicament et tous les éléments du dossier sont soumis à la même entité réglementaire. Le CDRH évaluera le DIV, en contact avec le CDER et les réunions incluront les deux partis si nécessaire [19].

Pendant les essais cliniques, le promoteur doit pouvoir montrer que son test est suffisamment sensible et spécifique pour donner des résultats viables. Si le test est destiné à prendre des décisions critiques telles que sélectionner des patients ou assigner un traitement, le test diagnostique sera considéré comme présentant un risque pour les patients. Le test devra donc être soumis à une exemption d'autorisation appelée « investigational device exemption » (IDE) demandée auprès de la FDA. Les études cliniques devront ainsi être conduites conformément aux réglementations relatives à l'IDE ainsi qu'à l'IND. Les données relatives à l'utilisation attendue du diagnostic compagnon ainsi que son utilisation dans les essais cliniques devront être soumises dans l'IND à la division concernée de la FDA. Ces informations aideront la FDA à comprendre comment le test diagnostique sera utilisé pour recruter des sujets dans les études cliniques et comment il sera validé dans son contexte d'utilisation. La FDA pourra ainsi donner son avis et orienter le promoteur durant le développement. Afin de faciliter la procédure, le CDER engagera la communication avec le CDRH et un avis commun sera délivré au promoteur avant le début d'un essai clinique. La guideline de la FDA sur le co-développement conseille de soumettre un dossier de « pre-market approval » (PMA) au moment de la soumission du NDA auprès de la FDA afin d'avoir une autorisation d'utilisation du DIV au moment de l'autorisation du médicament [19]. Le processus d'évaluation du diagnostic et du médicament étant coordonné, l'autorisation ne sera généralement pas délivrée au promoteur si la balance bénéfice-risque du médicament n'est plus la même sans le test compagnon. Des cas particuliers s'appliquent pour des maladies rares et mortelles où aucun traitement n'existe actuellement pour la condition traitée. Il est donc à l'avantage du promoteur de conduire un programme de développement intégré afin de pouvoir approuver un diagnostic compagnon au même moment que son médicament.

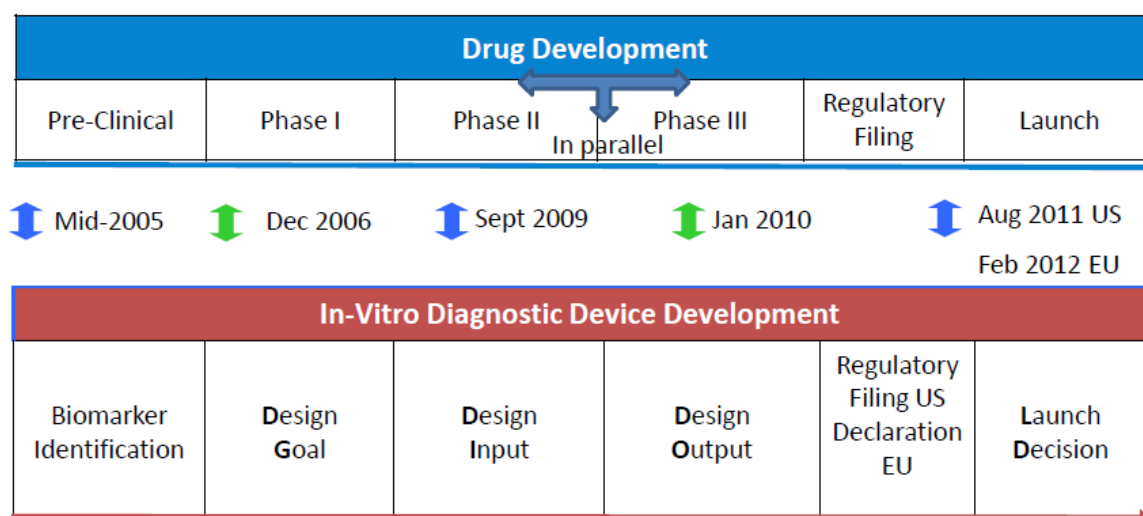
En Europe, l'EMA n'est pas encore impliquée dans l'autorisation des dispositifs médicaux. Le promoteur (ou son partenaire fabricant le test) devra donc effectuer un dossier en parallèle auprès d'un ON afin d'attester de la conformité aux EE pour le diagnostic. Encore aujourd'hui, les diagnostics compagnons sont soumis à une auto-certification par le fabricant et une déclaration de conformité est communiquée à l'ON. En Europe, si le test diagnostique n'est pas approuvé au moment de l'AMM du médicament, l'AMM peut tout de même être délivrée pour le médicament. Cependant, le «Reflection paper on co-development of pharmacogenomics biomarkers and Assays in the context of drug development» de l'EMA mentionne qu'un niveau d'évidence suffisant devrait être disponible afin de pouvoir décrire les principales caractéristiques du test dans le Summary of Product Characteristics (SmPC) et dans l'EPAR au moment de la délivrance de l'AMM [20].

Plusieurs réunions importantes constituent des éléments clés dans le co-développement d'un médicament, et de manière plus importante encore, dans le développement d'un biomarqueur puis d'un diagnostic en faisant usage, destiné à servir la sélection de patients éligibles à un nouveau traitement [30]. Démarrer le processus de consultation tôt dans le programme développement permettra au promoteur de déterminer les aspects importants que les régulateurs accepteront au moment de l'AMM. La guideline de la FDA sur le co-développement mentionne en effet l'importance d'une consultation jointe en amont du développement, pour le diagnostic et le produit thérapeutique, lors d'une réunion de preIDE avec le CDRH. Cette consultation est conçue en amont du développement pour s'assurer que des études de validation suffisantes sont planifiées par le promoteur. Ceci permettra une discussion concentrée sur la validation du test et aidera à obtenir plus tard dans la procédure une demande d'AMM du test diagnostique complète et en temps voulu. Si besoin, le CDER pourra participer aux réunions du CDRH. En Europe, les réunions de

consultations en cours de développement clinique peuvent également servir à aborder des questions de co-développement (consultations des organismes notifiés, d'Agences nationales en cours de développement clinique, avis scientifique pour le médicament, réunions avec les rapporteurs). A la FDA, il sera important d'avoir des membres du CDER et du CDRH présents lors des réunions de fin de phases I/phases II et avant le dépôt du dossier.

Le schéma ci-dessous illustre un modèle de développement possible (exemple du vémurafenib), et les consultations qui peuvent être réalisées auprès des Agences de santé (ne prenant en compte que l'Europe et les Etats-Unis comme premiers entrants dans le programme de développement):

Figure 5 Exemple illustrant les délais de co-développement et étapes clés



Design Goal : faisabilité, exploration des spécifications analytiques du test. On détermine les objectifs du test et les traduit en éléments mesurables (spécifications analytiques), on établit un essai prototype et une méthode de dosage.

Design input : le test est crée, on vérifie que les spécifications analytiques sont vérifiées au travers des tests établis (comparaison à une méthode de référence).

Design output : à partir des spécifications établies, on détermine des spécifications de fabrication à plus grande échelle. On établit également l'utilité clinique du test.

2.2 Analyse de cas : deux modèles de développement

Si l'on analyse les cas de médicaments commercialisés qui font usage d'un biomarqueur, on peut identifier leurs quatre principales finalités:

- La sélection des patients répondeurs
- L'exclusion des patients à risques de développer des réactions allergiques ou des effets indésirables importants
- Simple information, mentionnés dans le label puisque ils donnent une tendance à la réponse au traitement
- Adaptation de la dose selon le profil métabolique des patients (cytochromes, autres enzymes métaboliques).

La différenciation entre les profils métaboliques des patients occupe une place importante des biomarqueurs utilisés en pratique clinique à l'heure actuelle mais nous nous intéresserons d'avantages aux biomarqueurs de sélection qui sont plus spécifiques à chaque programme de développement.

Le tableau inclus dans l'Annexe 1 illustre des exemples de médicaments qui existent à l'heure actuelle, faisant usage d'un biomarqueur. Il a été construit sur la base d'une recherche des biomarqueurs mentionnés dans la liste de biomarqueurs pharmacogénomiques inclus dans le label des médicaments approuvés par la FDA, en excluant les enzymes telles que les cytochromes qui ont une finalité dans l'adaptation de la dose de certains médicaments.

Les exemples inclus dans ce tableau montrent qu'aujourd'hui deux tendances dans le développement clinique émergent :

- l'exemple le plus courant est celui d'un co-développement conduisant à la fin de la phase III à l'identification ou non d'une population répondeuse ainsi qu'à un ou plusieurs biomarqueurs lui étant associé.
- un exemple moins courant est l'identification à posteriori d'une sous-population répondeuse qui n'a pas été identifiée de façon appropriée dans les études confirmatoires ou encore, l'identification d'une sous-population de patients développant des effets indésirables importants qui nécessite souvent des études supplémentaires ou post-commercialisation afin d'identifier le lien de causalité. Des cas plus complexes existent, comme pour le cétuximab ou le panitumumab où l'identification d'un gène prédictif de non-réponse au traitement a dû être introduite dans le label suite à une analyse de données rétrospective aux études confirmatoires, alors qu'un biomarqueur avait déjà été identifié pour la sélection des patients potentiellement répondeurs.

Dans les parties suivantes, nous aborderons deux études de cas qui reflètent des exemples concrets de programmes de développement où des biomarqueurs de sélection des patients ont été développés, de manière rétrospective ou prospective.

2.2.1 Le cas du cétuximab

2.2.1.1 Programme de développement

Mécanisme d'action du cétuximab dans le cancer colorectal

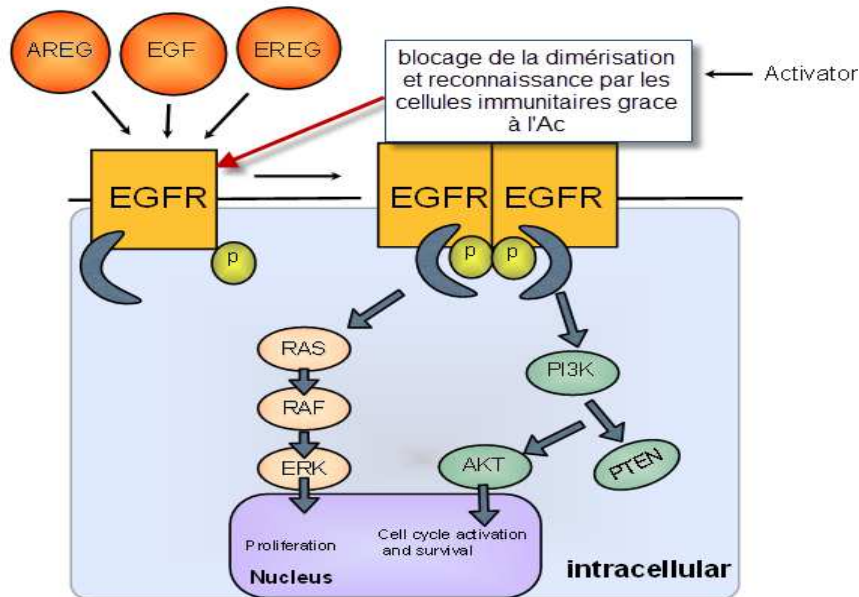
Le cétuximab est un anticorps monoclonal murin humanisé. Il bloque le récepteur au facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) surexprimé à la surface de certaines cellules tumorales. Il est utilisé en association avec la chimiothérapie pour traiter le cancer colorectal métastatique et en association à la radiothérapie et/ou la chimiothérapie pour le traitement du cancer de la tête et du cou. Le cétuximab est fabriqué par ImClone

et commercialisé sous le nom d'Erbitux® par Merck Serono. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1, qui présente une grande affinité pour le monomère d'EGFR.

EGFR est un membre de la famille ErbB des récepteurs à la tyrosine kinase. La cascade de signalisation de l'EGFR des cellules tumorales est responsable de la régulation de différents mécanismes cellulaires qui influencent la croissance tumorale. Le niveau d'expression de l'EGFR dans le cancer colorectal est compris entre 27 et 77%. Les tumeurs qui expriment l'EGFR dans le cancer colorectal sont associées à la sévérité de la maladie et à un mauvais pronostic de survie.

Le cétuximab est un anticorps monoclonal qui se lie à des domaines extracellulaires du récepteur humain de l'EGFR. L'anticorps fonctionne comme un antagoniste compétitif qui inhibe la liaison des ligands au récepteur de l'EGFR, et peut causer la dégradation de l'EGFR [31].

Figure 6 Mécanisme d'action du cétuximab



Le cétuximab a été approuvé en 2004 par la FDA et par l'EMA pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR en association avec l'irinotécan.

Cancer colorectal: épidémiologie

Le cancer colorectal est le second cancer, en termes de fréquence, chez la femme (après le cancer du sein) et le troisième chez l'homme (après le cancer du poumon et celui de la prostate) [32, 33]. En Europe et aux Etats-Unis, le cancer colorectal constitue la seconde cause de mortalité par cancer chez les hommes et les femmes. La société américaine du cancer estime qu'en 2013, 142 820 nouveaux cas de cancers colorectaux ont été diagnostiqués et il devrait causer 50,830 morts. En 2008, 450 000 nouveaux cas de cancer colorectal ont été signalés dans la région européenne de l'OMS, ainsi que 232 000 décès. Cependant, la mortalité imputable au cancer colorectal est en baisse dans cette région du monde depuis les années 1990 : de 20,36 décès pour 100 000 habitants en 1995, à 18,86 décès pour 100 000 habitants en 2009. De même aux Etats-

Unis, le «Center for Disease Control » estime que la mortalité imputable au cancer colorectal est en baisse de 3.1% par an en 2009. En France, en 2011, le nombre de nouveaux cas estimés était de 40 500 (21 500 hommes et 19 000 femmes) avec une évolution de la survie nette à 5 ans de 53 % en 1990 et de 57 % en 2002 [34].

Environ 65 % de tous les nouveaux cas de cancer colorectaux ont été observés dans des pays à revenu élevé. Les facteurs de risque comportementaux (tels que l'alimentation, la consommation d'alcool et la sédentarité) sont à l'origine d'un grand nombre de cas. Il s'agit essentiellement d'un cancer de l'âge mûr, près de 85 % des cas survenant après 65 ans.

Traitement de référence dans le cancer colorectal

La chirurgie est l'élément majeur du traitement chez les patients ayant un cancer colorectal de stade I et II. La résection à intention curative est appropriée pour la majorité des patients, bien que 10 à 15% des patients avec un cancer colorectal primaire présentent des métastases. En dépit d'une chirurgie curative, les patients continuent d'avoir des problèmes importants de rechute conduisant au décès. Des études comparatives ont permis de démontrer un bénéfice apporté par les chimiothérapies adjuvantes dans les cancers de stade III, avec une survie sans progression à 5 ans d'environ 60% des patients. La radiothérapie est souvent considérée comme un traitement adjuvant du cancer rectal. Environ 40 à 50% des patients développent des métastases (stade IV). Le cancer colorectal métastatique est de mauvais pronostic. Le 5-FU/Leucovorine, l'oxaliplatine et l'irinotécan restent dans différentes associations, le traitement des cancers colorectaux de stade IV. Bien que des progrès aient été fait, le cancer colorectal métastatique reste incurable sauf dans de rares cas de patients pour lesquels les tumeurs ont pu être réséquées entièrement après la première ligne de chimiothérapie [35].

Cancer colorectal: dépistage et diagnostique

Il existe plusieurs options afin de procéder à un dépistage précoce du cancer colorectal. On mentionnera notamment le test du sang fécal occulte, la sigmoïdoscopie souple, la coloscopie et la coloscopie tomographique assistée par ordinateur. L'Union européenne recommande le test du sang fécal occulte lors du dépistage du cancer colorectal chez les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans. Comme le risque de cancer colorectal varie de part et d'autre du continent européen, les bienfaits du dépistage varieront également. Cependant, avec la mise en place d'un programme de dépistage de qualité et une participation suffisante, on peut prévoir une baisse de la mortalité dans tous les pays.

Lorsqu'une personne présente des symptômes d'un cancer colorectal ou qu'une anomalie est décelée lors d'un examen médical (test de dépistage, coloscopie), un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic.

Le diagnostic a plusieurs objectifs [36] :

- Confirmer la présence d'un cancer
- Identifier le type de cancer dont il s'agit
- Trouver l'emplacement où le cancer a pris naissance
- Déterminer l'étendue du cancer (son stade)
- Élaborer un plan de traitement adapté

Généralement deux étapes sont nécessaires pour obtenir un diagnostic précis et complet : un bilan initial et un bilan d'extension.

Le bilan initial a pour objectif de confirmer la présence d'un cancer, de le localiser et de définir de quel type de cancer il s'agit. Ce bilan comprend généralement une consultation avec un gastroentérologue, un examen de

l'intérieur du côlon et du rectum (coloscopie, rectoscopie, sigmoïdoscopie), une biopsie et un examen anatomopathologique.

Des analyses de sang sont également réalisées, notamment pour évaluer l'état de santé général du patient (pour diagnostiquer une anémie, par exemple).

Le bilan d'extension a pour objectif de compléter le diagnostic. Il consiste à évaluer l'étendue du cancer, c'est-à-dire à déterminer jusqu'où il s'est propagé. C'est ce qui permet de définir le stade du cancer. Pour cela, les médecins vérifient en particulier si des ganglions lymphatiques sont touchés par des cellules cancéreuses. C'est l'examen anatomopathologique qui permet de le déterminer ; il peut être réalisé avant la chirurgie dans le cas des cancers du rectum ou après la chirurgie dans le cas des cancers du côlon.

Les médecins vérifient également si des métastases se sont développées dans d'autres parties du corps. Plusieurs examens d'imagerie peuvent être réalisés. Le plus souvent, il s'agit d'un scanner du thorax, de l'abdomen et de la région pelvienne, avec injection d'un produit de contraste.

Parfois, une échographie de l'abdomen et de la région pelvienne ou une IRM du foie sont proposées. Dans le cas du cancer du rectum, une échographie endorectale et/ou une IRM rectale sont aussi réalisées. Plus rarement, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), un TEP Scan peut compléter le bilan.

L'ensemble des examens du bilan diagnostique permet de recueillir le plus d'informations possible sur le cancer et de définir un plan de traitement adapté.

Programme de développement du cétuximab pour son enregistrement

Le cétuximab est un bon exemple de médicament pour lequel l'identification d'une sous-population répondant mieux au traitement grâce à un biomarqueur fut difficile. La complexité des voies de signalisation MAPK est une raison qui

explique en partie le fait que l'identification d'un gène de résistance au cétuximab n'ait pas été identifiée au premier abord. De plus, l'existence du récepteur de croissance épidermal, marqueur directement lié au mécanisme d'action, a certainement joué un rôle en orientant le programme de recherche de biomarqueurs dans une direction unique.

Cette analyse de cas a pour but de décrire les étapes importantes du programme de développement du cétuximab en se concentrant sur les éléments réglementaires ayant amené à la découverte d'un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement. L'enregistrement en Europe et aux Etats-Unis sera principalement abordé bien que le cétuximab ait été enregistré de façon globale et la description du programme de développement décrira les étapes du développement clinique vers l'enregistrement jusqu'à la découverte du gène prédictif de la non-réponse au traitement.

Le programme de développement clinique

ImClone (appartenant maintenant au groupe EliLilly) a obtenu l'AMM pour son anticorps monoclonal anti-EGFR cétuximab indiqué pour le traitement du cancer colorectal métastatique en 2004 aux Etats-Unis et en Europe. Un test compagnon, EGFR pharmDx développé par Dako a été approuvé par la FDA le même jour que le cétuximab. Dako a débuté le développement d'un test immunohistochimique (IHC) en 1999, en partenariat avec ImClone grâce à un accord de co-développement. Ce test a été utilisé dans les études cliniques pour sélectionner les patients exprimant spécifiquement la protéine EGFR (HER1) [37].

Pour le cancer métastatique du côlon ou du rectum, Erbitux a été étudié dans le cadre de six essais cliniques:

- deux études ont porté sur 1 535 patients qui n'avaient pas été traités par chimiothérapie auparavant, et ont visé à évaluer l'efficacité de l'adjonction

d'Erbix à une association thérapeutique contenant soit de l'irinotecan, soit de l'oxaliplatine (FOLFOX); une troisième étude a porté sur les effets de l'adjonction d'Erbix à deux associations thérapeutiques contenant de l'oxaliplatine (dont l'une était similaire à FOLFOX) sur 1 630 patients;

- trois études ont porté sur 2 199 patients dont la maladie s'était aggravée lors de leur traitement précédent à base d'irinotecan, d'oxaliplatine ou de ces deux substances ou qui n'étaient pas en mesure de recevoir ces médicaments [35].

Au moment du développement du cétuximab, son mécanisme d'action suggérait que seuls les patients ayant une tumeur avec un seuil détectable de récepteur à l'EGFR seraient répondeurs au traitement. Les études de phase III de développement clinique du cétuximab ont donc été menées chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique au préalable testés pour le récepteur à l'EGFR par le test d'immunohistochimie développé par Dako. Cependant, des études conduites après l'AMM du cétuximab ont été requises par les autorités de santé afin de démontrer la valeur prédictive de la réponse au traitement du test à l'EGFR. Ces études n'ont pas réussi à montrer une corrélation entre l'expression de l'EGFR détecté par IHC et la réponse des patients au cétuximab.

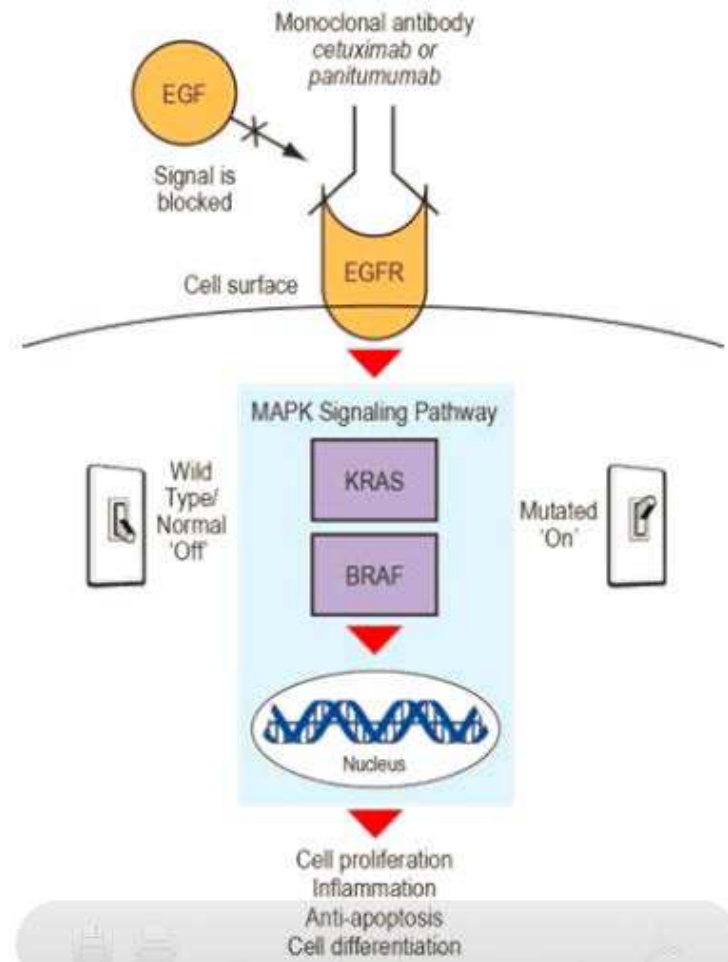
Quelques années suivant l'AMM du cétuximab, un autre anti-EGFR, le panitumumab a été évalué par les agences de santé en Europe et aux Etats-Unis. Le panitumumab fut approuvé en 2006 par la FDA et en 2007 par l'EMA avec une AMM conditionnelle, basée sur les résultats de l'étude 20020408 comparant le panitumumab+ traitement de référence avec traitement de référence seul.

Les données générées par cette étude indiquent qu'une mutation spécifique du gène KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) peut résulter en une résistance au traitement. Le mécanisme de résistance s'explique pharmacologiquement ; la cascade KRAS étant activée en aval du signal généré

par l'EGFR, si une mutation du gène KRAS résulte en l'hyper-activation de cette cascade, une inhibition en amont du gène de l'EGFR n'aura pas d'effet sur la dégénérescence cellulaire provoquée en aval.

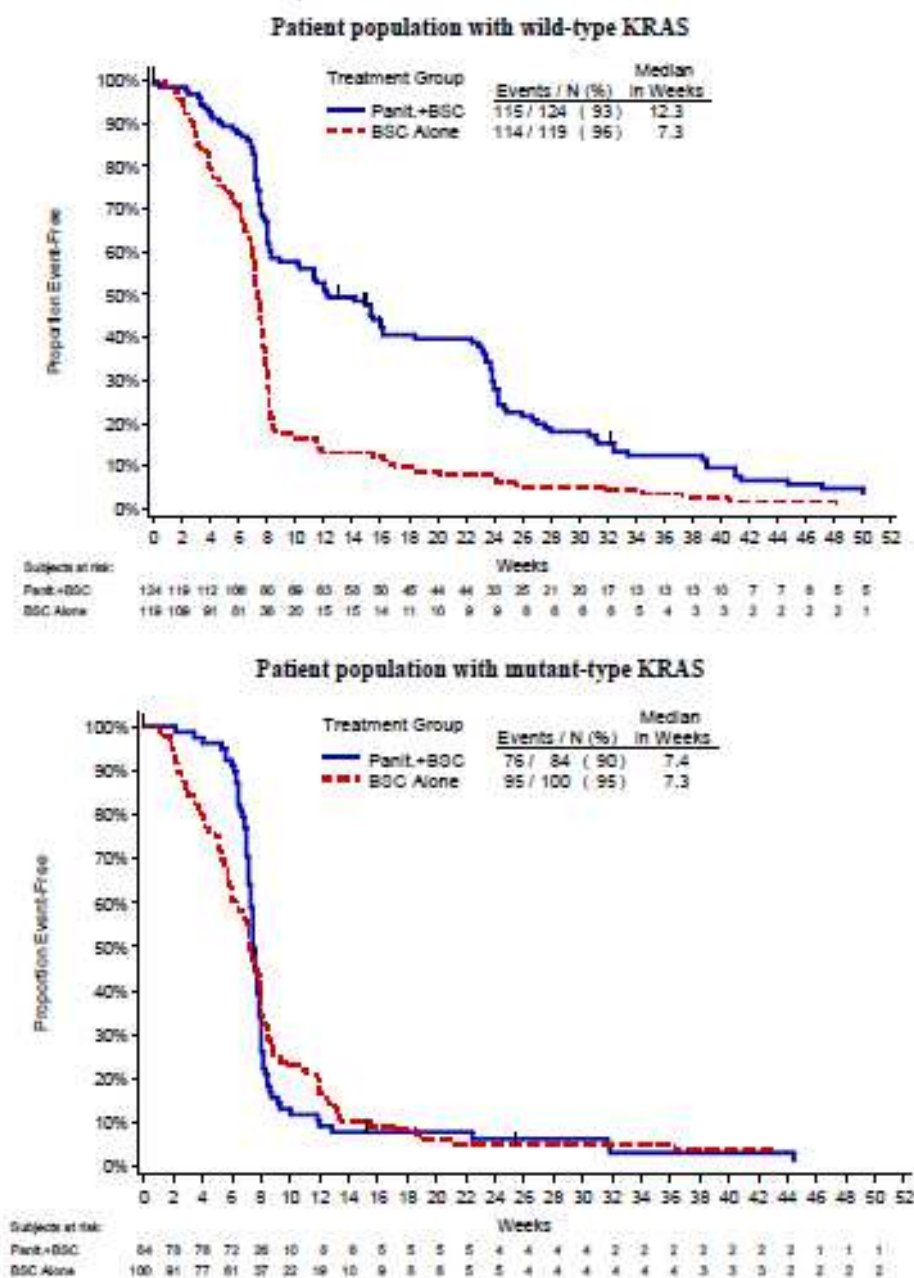
Figure 7

Cascade MAPK et inhibiteurs de l'EGFR



Les résultats de l'étude 20020408 révèlent une médiane de survie sans progression chez les patients ayant un KRAS de type sauvage était de 12,3 semaines comparée à 7,3 semaines chez les patients ayant un statut KRAS muté [35].

Figure 8 Etude 20020408 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression chez la population en intention de traiter



Suite à cette observation, les deux autres études de phase III conduites par Amgen alors ouvertes furent amendées en décembre 2007 afin d'inclure un plan

d'analyse statistique permettant de déterminer de manière prospective si le statut du gène KRAS avait un impact sur la réponse au panitumumab. Bien que ces études soient déjà ouvertes et proches de leur complétion, le nombre de patients recrutés a été considéré suffisant pour tester la survie sans progression (SSP) et la survie totale chez le groupe de patients ayant un KRAS sauvage, du fait d'un effet déjà important observé sur la SSP dans l'étude 20020408. De ce fait, la taille de l'échantillon ne fut pas modifiée.

En plus de l'identification du gène KRAS comme biomarqueur prédictif de la réponse au traitement, le développement du panitumumab a permis d'obtenir plus d'information sur l'utilité clinique du test à l'EGFR développé par Dako (Dako PharmDx EGFR kit) dans la sélection des patients qui bénéficieront d'un traitement par le panitumumab. Dans les études confirmatoires de développement du panitumumab la détection du récepteur à l'EGFR a été réalisée par le biais du test commercialisé par Dako. A l'opposé de certains anticorps monoclonaux (e.g. Herceptin), pour lesquels l'efficacité augmente de façon proportionnelle avec le nombre de récepteurs sur la cellule tumorale, aucune corrélation n'a pu être faite entre le nombre de récepteurs à la molécule et l'efficacité du médicament. Cependant, la revue clinique présentée par la FDA indique que la cible du panitumumab est bien connue et que la présence du récepteur à l'EGFR à un certain niveau d'expression (inconnu au moment de l'évaluation) resterait certainement un élément critique qui résulterait en une activité clinique anti-tumorale du panitumumab. De ce fait, le test ne fut pas directement discrédité suite à l'évaluation des données présentées par Amgen puisque aucune donnée d'efficacité ne fut présentée dans la population « EGFR négatif » et de ce fait, l'extension d'indication dans cette population n'est pas valide [38].

La revue de l'EMA mentionne également que l'hypothèse suggérant un lien entre l'expression du récepteur à l'EGFR et l'efficacité du panitumumab s'est révélée fautive comme le statut de l'EGFR n'est pas corrélé avec l'efficacité du panitumumab et mentionne que le recrutement de patients ayant une large variété de niveaux d'expression de l'EGFR, incluant aussi des patients EGFR négatifs aurait été plus informatif.

Le paradoxe qui existe aujourd'hui est que l'indication mentionnée dans le label du cétuximab pour le cancer colorectal réfère encore aux patients étant EGFR positifs bien que ce biomarqueur ne soit généralement plus d'utilité courante en clinique [39].

Suite à l'obtention des données prospectives générées par ces deux études et d'analyses rétrospectives effectuées pour le cétuximab, l'EMA a réagi en requérant une variation de type II aux deux compagnies commercialisant des anti-EGFR pour le traitement du cancer colorectal métastatique afin d'inclure un test au KRAS comme critère de sélection des patients [40]. La FDA a également réagi suite à la révision du label européen et après avoir révisé les données soumises par les deux anti-EGFR, l'Agence américaine est arrivée à la même conclusion : le test du KRAS est prédictif de la réponse au traitement.

Le label européen du cétuximab a été amendé en 2008 pour mentionner que la vérification du statut du gène KRAS devait être réalisée avant la première perfusion de cétuximab pour le traitement du cancer colorectal métastatique. De plus, le label mentionne qu'il est important que cette détermination soit réalisée par un laboratoire expérimenté à l'aide d'une méthode d'analyse validée [41]. La compagnie MerckSerono, commercialisant alors le cétuximab en Europe a utilisé plusieurs méthodes afin de générer des données pouvant supporter le changement de label requis par les autorités de santé. La compagnie a soutenu

l'utilisation d'une méthode de qPCR pour détecter le gène KRAS muté et a validé un test diagnostique pour l'obtention du marquage CE.

L'USPI (US Patient Information) a été amendé en 2009 pour mentionner qu'une analyse rétrospective des données cliniques générées dans le cancer colorectal métastatique n'a pas montré de bénéfice chez les patients ayant une mutation du gène KRAS au niveau des codons 12 et 13 et que l'utilisation des inhibiteurs de l'EGFR n'est pas recommandée pour le traitement du cancer colorectal chez les patients ayant des tumeurs présentant ces mutations [42]. La FDA a également demandé au laboratoire de développer un test pour détecter ces mutations.

Le tableau ci-dessous résume l'analyse rétrospective des données réalisée par la FDA :

Tableau 4 Analyses rétrospectives de l'effet du traitement anti-EGFR chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique avec une mutation du gène KRAS dans les études cliniques randomisées

Population (n: ITT1)	Traitement	Nombre de patients avec des résultats KRAS disponibles (% ITT)	Nombre de patients avec KRAS mutant (mAb/contrôle)	Effet des mAb sur les critères cliniques chez KRAS mutant
Traitement de 1ere ligne mCRC (1198)	FOLFIRI ± cétuximab	540 (45%)	105/87	SSP: pas de différence SG : pas de différence TRM: diminue
Traitement de 1ere ligne mCRC (337)	FOLFOX-4 ± cétuximab	233 (69%)	52/47	TRM: diminue SSP: diminue SG: pas de différence
Traitement de 1ere ligne mCRC (1053)	oxaliplatine or irinotecan- based chemotherapy, bevacizumab ± panitumumab	oxaliplatin 664 (81%)	135/125	SSP: diminue SG: pas de différence TRM: augmente
		irinotécan 201 (87%)	47/39	TRM: diminue SSP: diminue SG: diminue
Traitement de 1ere ligne mCRC (736)	bevacizumab, capecitabine, oxaliplatin ± cétuximab	528 (72%)	98/108	SSP: diminue SG: diminue TRM: diminue

Traitement de 2 nd ligne mCRC (1298)	irinotécan ± cétuximab	300 (23%)	49/59	SG: diminue SSP: pas de différence TRM: augmente
Traitement de 3eme ligne mCRC (572)	BSC ± cétuximab	394 (69%)	81/83	SG: pas de différence SSP: pas de différence TRM: augmente
Traitement de 3eme ligne mCRC (463)	BSC ± panitumumab	427 (92%)	84/100	SSP: pas de différence SG: pas de différence TRM: pas de différence

1 ITT: intention de traiter. 2 mAb: EGFR anticorps monoclonal; SSP: survie sans progression; TRM : Taux de réponse moyen; SG: Survie Globale, BSC : Best Standard of Care

2 Un critère clinique est qualifié de “diminué” si il y avait une différence numérique sur le résultat supérieure dans le groupe avec l’anticorps monoclonal comparé au groupe contrôle.

L'analyse rétrospective réalisée sur sept études cliniques randomisées suggère que les anticorps monoclonaux anti-EGFR ne sont pas efficaces pour le traitement des patients ayant un cancer colorectal métastatique avec une mutation du gène KRAS. Dans ces études, les patients ont reçu un traitement de référence et étaient randomisés pour recevoir un anti-EGFR (panitumumab ou cétuximab) ou pas de traitement additionnel. Dans toutes les études, le pourcentage de patients pour lesquels le gène KRAS a été testé variait de 23% à 92%.

Suite à la découverte du biomarqueur KRAS, le développement d'un test validé permettant de détecter certaines mutations du gène a été développé par Merck Serono en partenariat avec Qiagen, la compagnie diagnostique qui a également travaillé sur le développement d'un test prédictif pour le panitumumab. Le label du cétuximab fut finalement amendé en 2012 pour mentionner l'utilisation du test après l'obtention de l'AMM obtenue auprès du CDRH à la FDA.

Développement du diagnostic compagnon

L'expérience du cétuximab et du panitumumab illustre bien les pièges à éviter dans le développement d'un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement pour un médicament ayant déjà reçu une AMM sur la base d'un marqueur de sélection n'ayant pas démontré son utilité clinique. Après avoir investi dans le développement d'un test compagnon pour le cétuximab, Dako réalise en 2007 que de nouvelles données scientifiques remettent en cause l'utilité d'un test à l'EGFR par IHC dans la sélection des patients pour le traitement.

Il est important de comprendre au travers de cette étude de cas, que le développement d'un diagnostic compagnon pour un produit thérapeutique peut avoir des implications sur d'autres médicaments de la même classe thérapeutique ou agissant par des mécanismes d'action proches. Dans le cas des

anti-EGFR, Amgen qui développait alors son anti-EGFR panitumumab pour le traitement du cancer colorectal métastatique, a évalué les effets du statut du gène KRAS sur la réponse au panitumumab dans un set d'échantillons prélevé chez des patients atteints du cancer colorectal métastatique recrutés pour les études de phase II. Les données produites par le séquençage de l'ADN des tumeurs de ces patients ont permis de montrer une tendance suggérant que l'évaluation du statut du gène KRAS pourrait être prédictive de la réponse au traitement par anti-EGFR. Après ces données préliminaires collectées, Amgen a donc poursuivi de manière plus rigoureuse son évaluation des patients recrutés dans deux études de phase III. Pendant la phase confirmatoire, de nombreuses technologies ont été utilisées et examinées afin de déterminer quelle méthode pourrait être validée pour l'évaluation du statut KRAS des patients éligibles à l'anti-EGFR [43].

La détection des mutations du gène KRAS peut être réalisée par séquençage de l'ADN grâce à de nombreuses méthodes de réaction de polymérisation en chaîne (PCR). La plupart de ces méthodes ont d'abord évalué la séquence des codons 12 et 13 du gène car 95% des mutations activant l'oncogène KRAS sont présentes dans ces deux codons.

A partir d'une comparaison de 40 échantillons, Amgen a pu détecter un test PCR (développé par Qiagen) spécifique de l'allèle muté qui concorde avec la séquence du gène KRAS identifiée pendant le séquençage de l'ADN, étant reproductible et robuste. Ce kit a ensuite pu être utilisé en phase III afin d'évaluer l'utilité clinique du gène KRAS comme biomarqueur prédictif chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique [7].

Ce kit développé par Qiagen a obtenu le marquage CE en Europe et fut renommé le « Therascreen K-RAS mutation kit », disponible sur le marché en Europe depuis janvier 2008, faisant suite à l'autorisation mise sur le marché en Europe du panitumumab. Aujourd'hui de nombreux tests du KRAS portant le

marquage CE existent mais il n'y a pas de consensus établi sur la méthode de choix à utiliser

Aux Etats-Unis, ce test a d'abord été commercialisé comme kit uniquement destiné à la recherche « research use only ». Ce test destiné à la sélection des patients est classé à haut risque auprès de la FDA, et appartient donc à la Classe III qui nécessite une AMM délivrée par le CDRH. Amgen a donc travaillé en collaboration avec Qiagen afin d'obtenir une AMM pour le test compagnon. Des études de validation ont permis tout d'abord à Qiagen d'obtenir le statut « Investigational Use Only » afin de pouvoir utiliser ce test dans les études supplémentaires destinées à montrer l'utilité clinique du test. Ensuite, les études cliniques réalisées avec le test ont permis de soumettre en juillet 2011 une demande d'AMM à la FDA pour son utilisation en tant que diagnostic de classe III.

La mise sur le marché du panitumumab et la découverte du gène KRAS ont eu un impact sur le label du cétuximab approuvé en 2004 pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Les études cliniques du cétuximab ont été rouvertes afin d'inclure des changements dans le protocole pour inclure un génotype du KRAS par le test de Qiagen alors en développement. En septembre 2009, Bristol Myers Squibs (détenteur de la licence du cétuximab aux Etats-Unis) entre donc dans un partenariat avec Qiagen pour développer un diagnostic compagnon pour le cétuximab en Amérique du Nord. L'AMM pour ce test a été soumise en août 2011, quelques mois après la soumission du test pour le panitumumab.

L'AMM du test «therascreen® KRAS RGQ PCR Kit » a finalement été obtenue pour le test de Qiagen en 2012 [7].

2.2.2 Le cas du vemurafenib

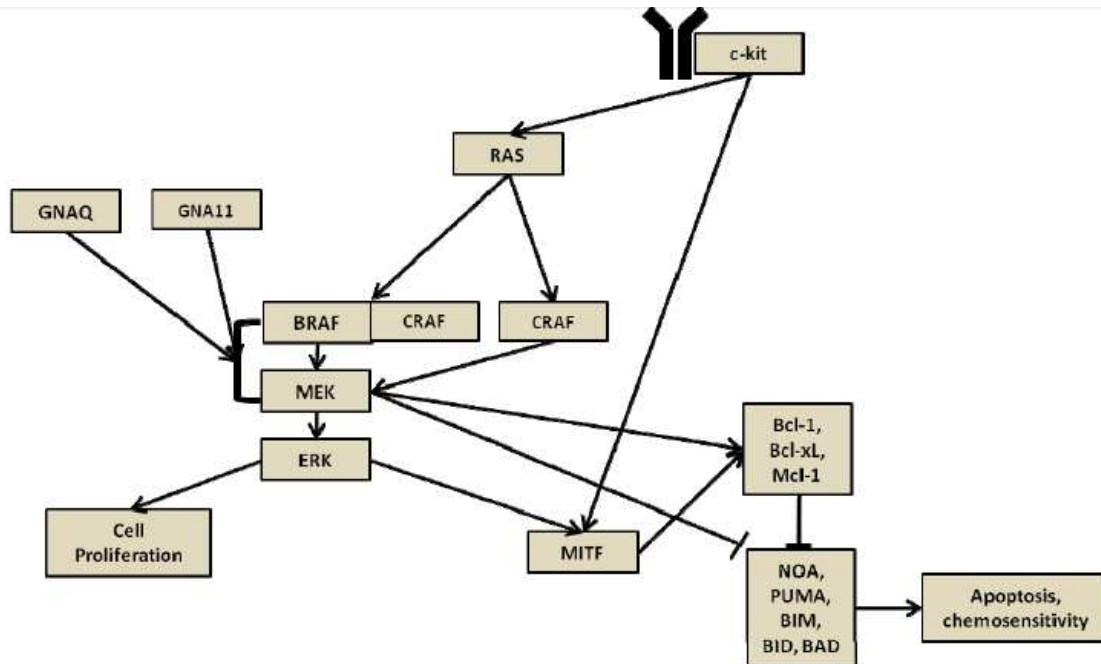
2.2.2.1 Programme de développement

Mécanisme d'action du vemurafenib dans le mélanome

Le vemurafenib est une substance de bas poids moléculaire administrée par voie orale, inhibitrice de la sérine-thréonine kinase BRAF. Des mutations dans le gène BRAF impliquant la substitution de la valine par un autre acide aminé en position 600 induisent une activation constitutive des protéines BRAF, capable d'entraîner la prolifération cellulaire en l'absence des facteurs de croissance normalement requis pour la prolifération.

Dans les dix dernières années, des mutations de la protéine serine-thréonine kinase BRAF ont été découvertes dans de nombreux cancers [44]. Des mutations de BRAF ont été identifiées dans environ 50% des mélanomes, 30-70% des carcinomes de la thyroïde, 30% des carcinomes ovariens et 10% des cancers colorectaux. Pharmacologiquement, des mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation de la voie de signalisation RAF-MEK-ERK induisant la croissance cellulaire, la prolifération et la survie cellulaire en absence des facteurs de croissance normalement requis. L'oncogène BRAF est phosphorylé et active la protéine MEK qui conduit à une phosphorylation de ERK (pERK). pERK migre vers le noyau où il active les facteurs de transcription qui sont responsables de stimuler la prolifération et la survie cellulaire (figure 9).

Figure 9 Vemurafenib inhibe la protéine kinase BRAF et supprime la voie d'activation cellulaire RAF-MEK-ERK kinase conduisant ainsi à une inhibition de la prolifération cellulaire [45]



La mutation de BRAF observée le plus fréquemment dans le mélanome est la mutation V600E (74-90%), suivie de la V600K (15-25% des mutations V600), V600R et V600D. D'autres mutations plus rares (e.g. V600A, V600M et V600G) ont aussi été décrites.

Des données précliniques issues de tests biochimiques ont démontré que le vemurafenib inhibait de façon importante la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600 (voir le tableau 5).

Tableau 5 Activité inhibitrice de protéine kinase du vemurafenib sur les différentes protéines kinases BRAF

Protéine Kinase	Fréquence estimée dans les mélanomes porteurs de mutations V600 ^(f)	Concentration inhibitrice 50 (nM) (CI 50)
BRAF ^{V600E}	93,2%	10
BRAF ^{V600K}	5,6%	7
BRAF ^{V600R}	1%	9
BRAF ^{V600D}	<0,1%	7
BRAF ^{V600G}	<0.1%	8
BRAF ^{V600M}	<0,1%	7
BRAF ^{V600A}	0	14
BRAF ^{type sauvage}	NA	39

Mélanome : épidémiologie

Aux Etats-Unis, en 2009, 61646 personnes ont été diagnostiquées avec des mélanomes et 9199 personnes en sont mortes [46]. En Europe, environ 26100 hommes et 33300 femmes sont diagnostiqués chaque année d'un mélanome, et environ 8300 hommes et 7600 femmes meurent de cette maladie chaque année. L'âge médian du diagnostic est 59 ans.

Le pronostic du mélanome dépend du stade de sa présentation. Quand il est détecté tôt et encourt une chirurgie adéquate, le pronostic du mélanome localisé est excellent avec un taux de survie supérieur à 90%. Cependant, pour les patients ayant des tumeurs non ré sécables ou des métastases, le pronostic est mauvais : le taux de survie à un an est de 25,5% et le taux de survie à 5 ans est en dessous de 15% [47].

Traitement de référence

En Europe, la dacarbazine a été utilisée avant le vémurafenib comme un traitement de première ligne chez les patients ayant un mélanome métastatique [48]. Les études cliniques avec la dacarbazine ont montré des taux de réponse faibles allant de 11% à 25%, un taux de réponse complète faible et de courte durée (3 à 6 mois). La survie médiane est de 4,5 à 6 mois. L'ipilimumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CTLA-4 est également approuvé en Europe en seconde ligne de traitement du mélanome [47].

Aux Etats-Unis l'ipilimumab et le vémurafenib sont également utilisés pour le traitement du mélanome à un stade avancé, quand les lésions se sont étendues à des régions distantes et qu'une simple résection n'est plus curative. L'utilisation de l'interleukin-2 ou une chimiothérapie à la dacarbazine sont d'autres options thérapeutiques mais le niveau de preuve est bas [49].

Programme de développement pour son enregistrement

Développement clinique

Le développement clinique du vemurafenib est un bon exemple d'un développement guidé par la biologie moléculaire et les récentes techniques de pharmacogénomiques. Le mécanisme d'action ciblé sur un type de mutation de la protéine BRAF a été l'élément qui a guidé le développement du vemurafenib. De fortes hypothèses scientifiques basées sur des études in vitro et in vivo des mutations de BRAF dans de nombreux modèles de tumeurs ont permis de construire un rationnel fort avant de débiter les études cliniques avec le vemurafenib, soutenant la nécessité d'utiliser un test de diagnostique pour la sélection des patients répondeurs au traitement [50]. Les études précliniques réalisées ont réussi à montrer les effets inhibiteurs du vémurafenib sur les cellules mutées BRAF V600 (V600E, V600R, V600D and V600K), avec un IC50 allant de 0.016 à 1.131 μmol alors que l'IC50 du vémurafenib sur les

cellules BRAF sauvage allait de 12,06 à 14,32 μmol [51]. De plus, les lignées cellulaires traitées avec le vémurafenib ont montré une augmentation de la phosphorylation de ERK et MEK proportionnelle à la dose de vémurafenib. De ce fait, de fortes hypothèses précliniques suggéraient une inefficacité et un risque d'aggravation du mélanome si les patients ayant un BRAF de type sauvage étaient traités avec du vémurafenib.

Alors qu'un programme de développement standard est très souvent d'une durée de 10 ans à partir de la première étude clinique chez l'homme ; le programme de développement du vémurafenib a débuté en 2006 pour une AMM obtenue en 2011 aux Etats-Unis et en 2012 en Europe. Bien que le besoin de traitement plus efficace soit très important dans cette condition, ce qui explique en partie la mise à disposition rapide d'un traitement efficace sur le marché, l'exemple du vémurafenib illustre l'avantage de la sélection des patients répondeurs dans un programme de développement où un test diagnostique est développé en parallèle au médicament.

Les hypothèses précliniques solides ont permis à la compagnie Roche de développer le vémurafenib chez des patients BRAF mutés uniquement. En effet, dans le programme de développement du vémurafenib, seulement cinq patients négatifs pour la mutation BRAFV600 ont été traités dans les études de phase I, patients pour lesquels le traitement fut inefficace [52]. Les données préliminaires de phase I ont été présentées à l'ASCO en 2009, montrant une réponse chez les patients ayant un mélanome BRAF muté, supportant l'utilisation de BRAF en tant que cible thérapeutique. Les études de phase I du vémurafenib reportaient un taux de réponse de 54% chez les patients atteints d'un mélanome BRAF V600 muté [53].

Après les résultats générés par les études de phase I et ayant permis de choisir la dose efficace, deux études de phase II et III (BRIM2 et BRIM3, respectivement)

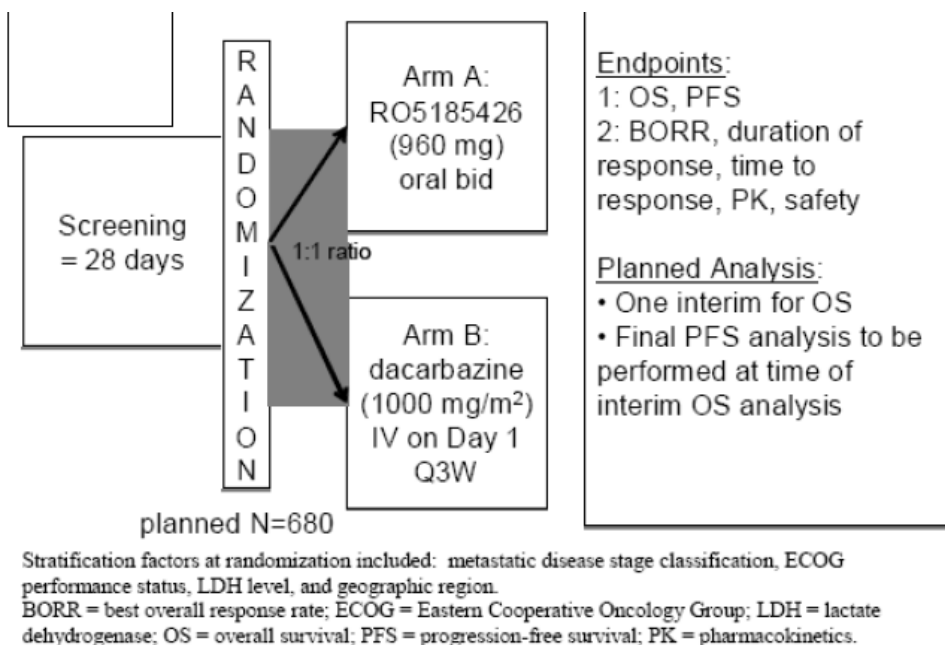
ont été conduites pour supporter l'enregistrement du vémurafenib, avec un recrutement des patients basé sur le statut de mutation du gène BRAF déterminé par un diagnostic de PCR d'étude développé par Roche : le cobas 4800 BRAF Mutation test [54].

Des études randomisées contrôlées de phase III chez des patients naïfs ayant une tumeur non-résécable ou un mélanome métastatique BRAF V600 positif comparant vémurafenib et dacarbazine ont été initiées. En plus, de manière à supporter une AMM accélérée auprès de la FDA, Roche a conduit une étude de phase II à simple bras permettant de générer des données supplémentaires.

L'étude pivot de phase III BRIM3 du vémurafenib fut initiée en Janvier 2010. Le design de l'étude de phase III comprenait un screening des patients 28 jours avant le recrutement, qui comprenait notamment le statut de mutation du gène BRAF [55].

Il est présenté de façon schématique dans la figure 10.

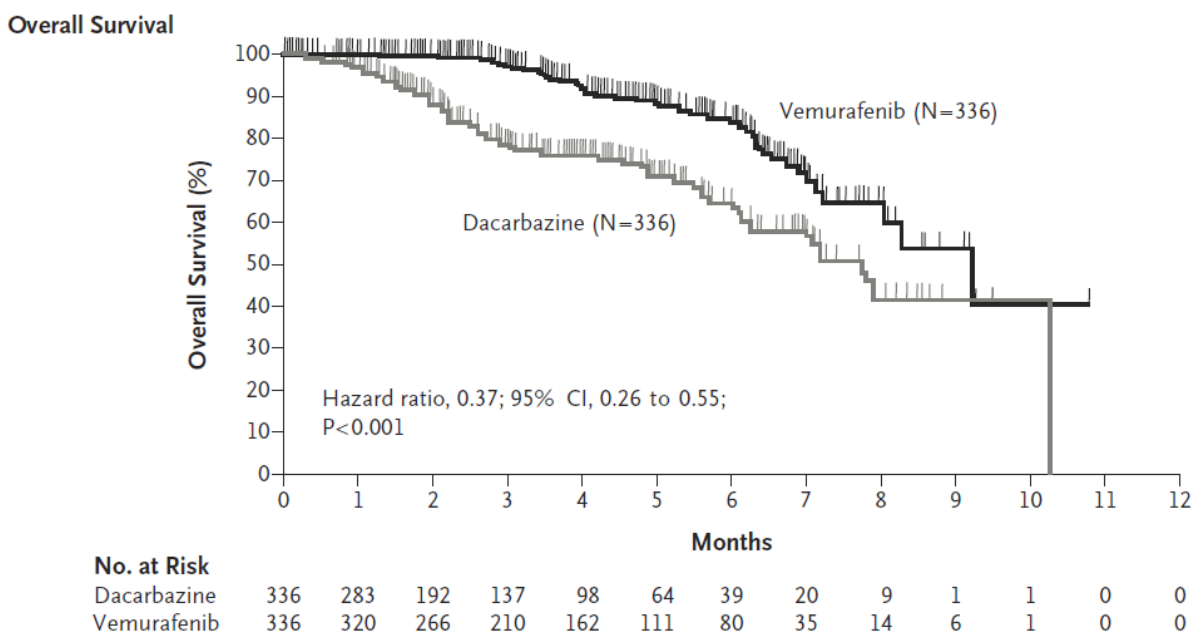
Figure 10 Design de l'étude BRAM 3



Les résultats produits par une analyse d'interim présentés en 2011 à la réunion annuelle de l'ASCO ont montré que le vemurafenib réduisait le risque de mort

par 63% et réduisait le risque de progression de la maladie par 74% comparé à la dacarbazine [56]. A 6 mois, la survie moyenne des patients était de 84% dans le groupe traité par vemurafenib et de 64% dans le groupe traité par dacarbazine.

Figure 11 Courbe de Kaplan Meyer illustrant la survie moyenne des patients traités par vémurafenib ou dacarbazine dans l'étude BRIM 3 [56]



Après l'obtention de ces résultats impressionnants, les patients traités avec la dacarbazine dans l'étude pivot ont eu le choix de recevoir le vémurafenib par le biais d'un cross-over.

Une étude pivot de phase II (BRIM2) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité du vémurafenib chez des patients déjà traités ayant un mélanome métastatique fut initiée en septembre 2009. Dans cette étude ouverte, simple bras, un total de 132 patients avec un cancer comprenant une mutation de BRAF ont été traités avec le vémurafenib à une dose de 960 mg deux fois par jour [54]. L'objectif primaire de cette étude était le meilleur taux moyen de réponse indiqué par une régression de la tumeur mesurée par les critères RECIST. Les objectifs secondaires incluaient la survie sans progression, les symptômes d'amélioration et la survie moyenne. L'étude a été conduite aux

Etats-Unis et en Australie. Le recrutement fut complété en mars 2010. Les résultats de cette étude étaient également positifs.

Le co-développement du test et du vemurafenib a conduit à la soumission de l'AMM du vemurafenib en mai 2011 à la FDA et l'EMA. A la FDA, le dossier d'autorisation du test a été soumis avec le dossier de mise sur le marché du médicament. En Europe, le dossier de marquage CE a été déposé en parallèle de l'AMM.

Roche a par la suite obtenu une « priority review » auprès de la FDA qui a approuvé le vemurafenib en Août 2011 pour le traitement du mélanome métastatique non-résecable chez les patients ayant des tumeurs exprimant la mutation BRAF V600. Le diagnostic compagnon cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test fut approuvé le même jour.

Développement du test diagnostique:

Etudes pré-clinique:

Des études pré-cliniques ont été conduites par la compagnie Roche diagnostics avec le test cobas afin de déterminer sa capacité à détecter les mutations de BRAF. Ces données ont indiqué que le test Cobas permettait de détecter une proportion de mutations BRAFV600E2, BRAFV600K et BRAFV600D en plus de la mutation d'intérêt. De ce fait, la compagnie Roche a pu anticiper que dans certains cas (environ 10%), les mutations identifiées comme étant positives pour BRAF V600E, seraient en fait des mutations BRAFV600E2, BRAFV600D ou BRAFV600K [51].

Comme un faible pourcentage de patients en réalité faux positifs pour BRAF V600E étaient susceptibles d'être recrutés dans les études cliniques par erreur, Roche a fait le choix d'introduire un objectif secondaire dans les études cliniques, évaluant la réponse de ces type de tumeurs au vemurafenib. De même,

un faible pourcentage de patients identifiés comme négatifs par le test auraient en réalité des mutations BRAFV600K ou BRAFV600R, ou peut-être encore des variantes plus rares dans des codons adjacents. Dans le dossier de soumission initial, des données de séquençage de 542 patients ont été soumises pour l'AMM du test, ce qui consistait en 328 patients dépistés dans l'étude de phase II et 214 patients dépistés dans l'étude de phase III. Dans les patients dépistés, 132 sur 328 patients ont été recrutés dans l'étude de phase II et 85 sur 214 patients ont été recrutés dans l'étude de phase III.

Le tableau 6 présente les résultats obtenus en utilisant la méthode de référence (le séquençage « Sanger »), et démontre la sensibilité et la spécificité analytique du test développé par Roche :

Tableau 6 Sensibilité et spécificité analytique du test de détection des mutations BRAFV600 [54]

Sensibilité VP/(VP+FN)	95.80%
Spécificité VN/(VN+FP)	82.43%
Taux de faux positifs FP/(FP+VN)	17.57%
Taux de faux négatifs FN/(VP+FN)	4.20%

Pour obtenir l'AMM du test de mutation cobas 4800 BRAFV600 aux Etats-Unis, la précision du test a été évaluée en utilisant 449 échantillons sur 596 collectés en phase III pour lesquels des données cliniques, démographiques ont été collectées et un séquençage Sanger a été réalisé, comme méthode de référence. 41 échantillons ayant donné des résultats cobas et Sanger différents ont été soumis à un séquençage 454 (polyséquencage massif parallèle quantitatif) comme deuxième méthode de référence. Les données générées par la méthode de référence et par le test ont montré que la détection des mutations V600E positives était dans 97.3% des cas en accord avec les résultats de la méthode Sanger. Un total de 35 mutations V600E détectés par le test Cobas n'ont pas été détectés par la méthode Sanger. 8/35 de ces échantillons

discordants ayant donné un résultats «mutation détectée » au test cobas et un résultat WT au test Sanger se sont révélés être réellement des mutations V600E dans 7/8 échantillons après contrôle par la méthode de séquençage 454. Parmi les 27/35 échantillons discordants ayant donné un résultat « mutation detected » au test cobas et un résultat non V600E au test Sanger, la méthode de séquençage 454 a permis de détecter une mutation V600K dans 24 échantillons, une mutation V600E2 dans un échantillon et une mutation V600E dans un échantillon. Dans 1 échantillon, les test Sanger a détecter une mutation V600D et la méthode de séquençage 454 a donné un résultat de type sauvage. La corrélation avec la méthode de séquençage 454 était de 100% pour les 33 échantillons V600E et WT ayant donnée des résultats cobas/Sanger concordants. La réactivité croisée du test cobas était de 66% pour V600K [52].

La distribution des résultats de spécificité et de sensibilité du test en phase III étaient comparables aux résultats observés en phase II.

Les résultats générés par Roche en phase clinique ont montré que le test cobas est capable de détecter les mutations V600E avec une plus grande sensibilité que la méthode de référence mais n'est pas aussi spécifique. Ceci s'explique par une faible capacité du test Sanger à identifier les mutations somatiques avec une perte de sensibilité du test quand le niveau de mutation tombe en dessous de 20 à 30% en comparaison à une sensibilité estimée à 5% pour le test cobas.

Le test réagit également en présence d'autres mutations V600 mais ne semble pas réagir avec les phénotypes BRAF sauvages. Les patients ayant des mutations V600K détectées par le test cobas semblent avoir des taux de réponse au traitement similaire aux autres patients dépistés positifs. Cependant, aucune données d'efficacité ou de sécurité ne sont disponibles pour les patients non-V600E BRAF et qui ne répondent pas positivement au test. C'est pourquoi la FDA a jugé inapproprié de donner une indication pour le vémurafenib chez les

patients ayant des mutations V600 sans en préciser le type. Cependant, comme la population V600K représente environ 10% des patients ayant un mélanome et comme des données pré-cliniques suggèrent que le vemurafenib devrait montrer une efficacité dans la population V600K, la FDA a demandé à la compagnie Roche de développer un test pour les mutations V600K et de conduire une étude clinique dans cette population de patients.

L'EMA elle, a choisi de ne pas faire une distinction dans l'indication entre les différentes mutations V600, mais il est indiqué dans la section « Warnings and precautions » du SmPC que l'efficacité et la sécurité du vémurafenib chez les patients ayant des tumeurs exprimant des mutations BRAFV600 autres que V600E et V600K n'a pas été établie.

2.2.3 Conclusions des études de cas

Ces deux études de cas illustrent les éléments clés du succès et les erreurs à éviter dans un programme de co-développement. Tout d'abord, l'exemple du vémurafenib montre que l'existence d'un rationnel biologique fort pour le co-développement d'un médicament et de son diagnostic compagnon est à la base de la réussite. Le succès réside donc dans la capacité des développeurs à utiliser les données disponibles dans le domaine scientifique pour identifier les cibles présentant un rationnel existant déjà important et qui pourraient être candidates pour un développement de thérapie ciblée. Ensuite, la mise en place d'études précliniques permettant de confirmer les hypothèses avec la molécule d'intérêt doit se faire très tôt dans le développement. C'est grâce à ces deux éléments que le programme du vémurafenib a pu bénéficier du co-développement, en réduisant le nombre de patients recrutés et en augmentant l'efficacité du médicament puisque la population cible était une population connue sensible. L'information des autorités de santé et de la communauté scientifique au cours du développement du vémurafenib a également permis d'accélérer le

programme de développement de façon considérable, au vu de l'innovation que ce médicament apportait dans les options thérapeutiques des patients. Le développement du cétuximab et du panitumumab a au contraire fait face à de nombreuses barrières générées par une première hypothèse d'un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement qui n'était pas validée au départ. Le manque de compréhension du mécanisme d'action et des voies de signalisation de la cascade MAPK (mitogen activated protein kinase) à l'époque de la découverte du cetuximab ont contribué fortement à l'erreur commise dans le développement des inhibiteurs de l'EGFR. Il est donc important de conduire des études mécanistiques approfondies en amont du développement des médicaments permettant de comprendre les différentes voies moléculaires impliquées dans le mécanisme d'action. L'avancé de la science et la découverte de nouveaux biomarqueurs commencent aujourd'hui à guider les décisions de développement, déjà au stade pré-clinique du développement. C'est en utilisant ces connaissances et en développant la compréhension mécanistique qui lie un médicament à son action sur la maladie que la médecine personnalisée pourra peu à peu devenir la règle dans certaines pathologies.

3 Limites et perspectives dans le développement de diagnostics compagnons

A l'heure actuelle, la médecine personnalisée est soumise à l'influence de différents partis qui déterminent l'investissement des industriels dans cette nouvelle approche de la médecine et son implémentation en pratique clinique.

Les payeurs sont un acteur important et voient en la médecine personnalisée un espoir de traitements coûts-efficaces. Les agences réglementaires encouragent les compagnies pharmaceutiques à explorer l'utilisation des diagnostics compagnons en établissant peu à peu des standards clairs pour leur mise sur le marché. Enfin, les praticiens sont un élément clé de l'application de la médecine personnalisée en pratique clinique. Malgré une volonté existante des acteurs du développement de la médecine personnalisée à établir un cadre favorable à son implémentation, de nombreuses limites à son application existent encore. Premièrement, les payeurs doivent travailler à la mise en place d'un système de remboursement prenant en compte la valeur ajoutée des tests diagnostiques, ce qui est dans certains cas très difficile à évaluer à l'heure actuelle. Deuxièmement, les réglementaires doivent continuer leurs efforts à l'établissement d'un environnement encourageant les industriels à investir dans la médecine personnalisée, en créant des guidelines claires pour les développeurs et des éléments de motivations permettant de justifier un investissement important à risque. Enfin, les pratiques cliniques nécessitent une évolution vers la formation des médecins à de nouvelles techniques de diagnostic et de traitement, ainsi que la standardisation des méthodes diagnostiques dans les laboratoires qui n'atteint pas aujourd'hui la robustesse nécessaire à la mise en place sûre et efficace de la médecine personnalisée.

C'est en fournissant des efforts dans ces trois domaines que l'établissement de bonnes pratiques et le développement de la médecine personnalisée pourra se

faire. Il est donc important que les acteurs du marché prennent conscience que la force conductrice de l'adoption de la théranostique vient d'un désir d'améliorer le pronostic des patients et d'accélérer le développement de nouveaux traitements.

3.1 Les industriels du médicament et du diagnostic in vitro

L'utilisation de biomarqueurs est aujourd'hui une aide au sein des compagnies pharmaceutiques en particulier pour la recherche et le développement. Dans certains cas, les compagnies développent ces marqueurs comme diagnostics compagnons pour identifier la probabilité de réponse des patients à un traitement ou la sensibilité à un effet indésirable. Des directeurs de départements de recherche et développement de 16 des 20 leaders mondiaux en biopharmaceutiques ont été interviewés dans un sondage réalisé par McKinsey, indiquant que en moyenne, 30 à 50 pourcent des médicaments développés ont aujourd'hui un programme de biomarqueur associé, suggérant également que ce nombre aura tendance à augmenter dans les années à venir [57]. A l'opposé, le sondage a également montré que moins de 10% de ces médicaments ayant aujourd'hui un programme de biomarqueur seraient commercialisés avec un diagnostic compagnon dans les 5 à 10 prochaines années (cela dépendait aussi beaucoup de l'aire thérapeutique concernée).

En théorie, les diagnostics compagnons peuvent améliorer la productivité de la recherche et du développement en diminuant la taille des études cliniques, en diminuant le taux d'attrition ou en augmentant la vitesse de mise sur le marché, les parts de marché ou en supportant un prix plus élevé pour la molécule. Cependant, de nombreuses compagnies avancent lentement vers l'utilisation de biomarqueurs et de diagnostics compagnons. Les plus agressives ont un programme de biomarqueur pour chacune de leurs molécules en développement et un diagnostic compagnon pour 30% ou plus de leurs composés mais la

compagnie moyenne en est très loin. De plus, de nombreux experts interrogés ont mentionné que leur compagnie n'avait pas fait du développement de diagnostics compagnon une priorité et était très prudente en matière d'investissement dans ce domaine. Des facteurs scientifiques et cliniques posent des limites au rythme du développement de la médecine personnalisée. Dans certaines aires thérapeutiques, la compréhension des mécanismes moléculaires est insuffisante pour sélectionner des biomarqueurs à un stade précoce du développement. Pour d'autres maladies il n'y a pas de gros besoin clinique pour l'utilisation de diagnostics compagnons. Les compagnies avancent lentement vers l'établissement d'une médecine personnalisée dans de nombreux domaines, malgré les progrès scientifiques spectaculaires réalisés en biologie moléculaire et en génétique dans les 10 dernières années.

- **Une compréhension des mécanismes moléculaires souvent insuffisante**

En réalité, le problème auquel les compagnies pharmaceutiques se heurtent le plus souvent est l'identification précoce d'un biomarqueur. Au stade préclinique, le mécanisme d'action de la molécule n'est pas toujours clairement identifié et l'établissement d'une corrélation entre la pharmacodynamie de la molécule et un profil pharmacogénomique particulier est extrêmement difficile voire souvent impossible. De ce fait, la sélection d'un biomarqueur d'intérêt peut se faire à un stade tardif du développement ce qui va plutôt ralentir le programme de développement et en augmenter les coûts, en générant des analyses et des études supplémentaires. Les experts interrogés par McKinsey mentionnent que les études de phase II faisant usage d'un diagnostic compagnon doivent fréquemment être plus larges que des études de phase II sans diagnostic compagnon. Ces études doivent souvent être conçues avec plusieurs biomarqueurs candidats en phase II et même parfois en phase III, comme il est difficile d'établir leur valeur prédictive. De plus, les agences réglementaires

requièrent bien souvent que des patients négatifs pour le test soient aussi inclus dans les études de phase III, en partie puisqu'elles redoutent l'utilisation hors-AMM chez ces patients après la commercialisation. De ce fait, l'avantage souvent attendu des diagnostics compagnons qui permettrait de réduire la taille des essais cliniques est souvent illusoire. Ainsi, du fait de la limitation des connaissances actuelles sur les mécanismes moléculaires de nombreux composés en développement, les évidences supportant l'utilisation d'un biomarqueur de sélection à un stade précoce du développement est souvent irréalisable. Les avantages qui peuvent être générés par de tels outils moléculaires pour accélérer le développement sont donc encore limités à l'heure actuelle. L'espoir réside dans une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires des maladies qui pourrait dans quelques années augmenter la valeur des biomarqueurs dans les programmes de recherche et de développement clinique.

- **Un manque de reconnaissance des évidences cliniques produites**

En plus de la difficulté que représente l'identification d'un biomarqueur dans le développement d'une nouvelle molécule, les industriels qui réussissent à développer des diagnostics compagnons se heurtent à un manque de reconnaissance des évidences cliniques produites par les systèmes de remboursement. Bien que des méthodes complexes soient établies en Europe et aux Etats-Unis pour déterminer la prise en charge des médicaments, il n'existe pas de standard définissant l'application de ces méthodes à la médecine personnalisée. Aujourd'hui, le remboursement des tests diagnostiques et des médicaments sont deux processus indépendants. Bien souvent, le test diagnostic n'est pas ou partiellement couvert par les systèmes de remboursement en soin ambulatoire, ou bien il est soumis à un remboursement générique inclus dans une prestation de soin à l'hôpital. Ces systèmes de remboursement ne permettent pas de récompenser l'innovation ou encore l'investissement des industriels dans

la production d'évidences cliniques solides pour les tests qu'ils s'attendent à commercialiser. Aux Etats-Unis comme en Europe, les processus de remboursement des diagnostics ne sont pas transparents et représentent des barrières très importantes qui préviennent l'investissement des compagnies pharmaceutiques dans la médecine personnalisée. De plus, la protection de la propriété intellectuelle pour une compagnie innovante dans le domaine du diagnostic est inexistante. Ainsi, le développement de récompenses et la clarification des systèmes de remboursement et de paiement sont nécessaires pour permettre aux industriels de répondre aux exigences réglementaires actuelles pour le développement de la médecine personnalisée [58].

3.2 Les agences réglementaires et gouvernementales

3.2.1 Inconsistances dans les réglementations en Europe et aux Etats-Unis

Les agences réglementaires ont augmenté leurs efforts destinés à mettre en place des standards dans le développement de la pharmacogénomique et son utilisation en pratique clinique, permettant de mettre des traitements ciblés, de manière sûre et efficace sur le marché. Durant les 4-5 dernières années, la FDA et l'EMA ont fait de considérables progrès en établissant un cadre réglementaire formel et transparent pour la validation et la qualification de biomarqueurs, notamment grâce à une initiative appelée la « Critical Path Initiative », qui a été bienvenue par les industriels du médicaments. Les autorités de santé travaillent dur pour engager activement les industriels et les groupes de plaidoyers pour s'assurer de mettre à leur disposition des guidelines appropriées [59]. La guideline de l'EMA sur la qualification d'outils au développement de médicaments qui inclut la qualification de biomarqueurs, reconnaît clairement les difficultés rencontrées par les investisseurs et le besoin de nouvelles approches de travail avec les autorités de santé [60]. Ces efforts devraient aussi faciliter la compréhension des attentes en matière d'évidences cliniques requises et permettre d'anticiper les

investissements nécessaires. Il est important de mentionner que la guideline sur la qualification d'outils au développement de médicaments ne s'applique pas dans le cadre d'un co-développement et est complètement séparée du processus d'AMM. Cette guideline devrait cependant aider à la collaboration des industries dans le but d'établir des évidences cliniques nécessaires au développement de certains biomarqueurs, afin de pouvoir les qualifier dans un contexte d'utilisation étendu, au moins durant le développement pharmaceutique et potentiellement dans la sélection de patients. Un exemple d'utilisation de la procédure de qualification est la qualification de biomarqueurs de sécurité permettant de détecter des dommages liés à certains traitements sur des organes cibles, comme le fait le SAFE-T consortia, une initiative cofinancée par l'Innovative Medicines Initiative (IMI) [61].

Alors que des guidelines se développent pour aider les industriels à aborder le co-développement d'un test diagnostique avec son médicament, des inconsistances existent encore dans la réglementation. Aux Etats-Unis par exemple, la FDA a historiquement fait une différence entre les tests diagnostiques dits « de laboratoires » et les tests diagnostiques destinés à être commercialisés de manière plus large à des laboratoires ou au public. Si le test est considéré être un service de diagnostic, il est bien souvent réglementé par le Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) répondant au programme du « Clinical Laboratory Improvement Amendments » (CLIA). Un test diagnostique délivré par un service de laboratoire est considéré être un « laboratory developed test » (LDT) car le laboratoire qui réalise le test génère une information qui est utilisée pour établir une décision relative à la santé (e.g. c'est techniquement un « service »). Dans le passé, la FDA a choisi de ne pas réglementer les LDTs du fait de manque de ressource. Cependant, il est fort possible que les LDTs deviennent sujet à réglementation par la FDA. Pour l'instant, ces tests sont bien souvent développés dans des laboratoires de

référence et validés en interne pour assurer leur robustesse. Même si ces tests ne sont pas soumis à une autorisation de la FDA, des méthodes de qualité sont appliquées par les laboratoires qui réalisent ces tests complexes et sont tout de même réglementés par le CLIA [62]. Cependant, les requis pour les tests de laboratoires sont beaucoup moins importants puisqu'ils ne nécessitent pas une AMM délivrée par la FDA. Cependant, de nombreux laboratoires ont commencé à étendre la commercialisation de leurs tests de manière plus importante, ceci incluant aussi des tests génétiques parfois complexes. Des problèmes réels existent avec des tests n'ayant pas été soumis aux exigences réglementaires imposées par la FDA pour les tests diagnostiques. Par exemple, des patientes ont été diagnostiquées de manière erronée, négatives pour une mutation conférant un risque très important de cancer du sein. D'autres ont subi une ovariectomie qui n'était en réalité pas nécessaire due à une erreur de diagnostic [63].

En Europe, les tests de laboratoire entrent dans la définition des diagnostics in vitro. Cependant, il existe une exemption dans la directive (Article 1 (5)) pour certains tests de laboratoires « fabriqués et utilisés au sein d'une seule et même institution de santé et sur leur lieu de fabrication ou utilisés dans des locaux situés à proximité immédiate, sans faire l'objet d'un transfert à une autre entité juridique. ». Le terme « institution de santé » n'est cependant pas clairement défini dans la Directive et laisse place à des variations significatives dans l'interprétation qui en est faite dans les Etats Membres. La nouvelle proposition de Règlement tend à clarifier les limites et le cadre de cette exemption. Elle ne sera disponible que pour les laboratoires ayant été accrédité ISO 15189 ou un standard équivalent reconnu. L'exemption ne sera faite que pour les dispositifs à haut risque de classe D. De plus, la Commission Européenne a cherché à définir l'« institution de santé » comme « une organisation qui a pour objectif primaire le soin ou le traitement des patients ou la promotion de la santé publique », qui

exclurait les laboratoires « ambulants » qui proposent des services diagnostiques pour lesquels l'exemption n'a jamais été désirée [64].

Bien que le cadre réglementaire sur les tests de laboratoires se clarifie en Europe avec l'instauration du marquage CE pour la majeure partie des tests diagnostiques, la réglementation américaine comprend encore des limites qui rebutent les industriels à investir dans les tests diagnostiques. A la possibilité pour les tests de laboratoires d'être développés sans revue de la FDA, s'ajoute le manque de récompense et de protection de la propriété intellectuelle induit par la réglementation américaine. Certains développeurs de tests voient peu de motivation à investir dans une soumission réglementaire. Les « vrais innovateurs » sont soumis à un désavantage dû à la possibilité pour d'autres compagnies de commercialiser rapidement après le même type de diagnostic sans avoir investi dans un développement innovant et ayant une voie d'accès au marché facile puisque une AMM délivrée par la FDA n'est pas toujours requise, ou possible de façon accélérée par une soumission 510 (k).

La voie de soumission appelée 510(k) (aussi connue sous le nom de notification pre-commercialisation), s'applique pour les produits pour lesquels un DM similaire existe déjà sur le marché. Cette voie permet une évaluation accélérée du dossier et ne requiert bien souvent pas, ou peu d'évidences cliniques.

Un paradoxe existe donc, puisque les cliniciens, les réglementaires et les payeurs attendent un niveau élevé d'évidence clinique en plus d'une documentation complète informant la conformité aux standards de conception, de fabrication alors que les compagnies non-innovantes n'ont même pas besoin d'une démonstration de comparabilité [59].

Les Agences de santé sont en train de revoir leurs niveaux d'exigences en particulier pour les diagnostics compagnons. La FDA a indiqué que les diagnostics compagnons seront désormais classés Classe III, et requerront de ce

fait une AMM (même dans le cas d'un diagnostic « me too ») (Sapsford, Tezak et al. 2010). De plus, en 2010 la FDA a annoncé son intention d'étendre la surveillance sur les LDTs, en particulier pour les tests complexes et les tests à être utilisés directement par les patients [65]. La FDA a également fait mention plusieurs fois ces dernières années qu'un LDT ne pouvait pas être référencé dans le label des médicaments.

3.2.2 Des attentes importantes des réglementaires

Des guidelines ont été issues par les Agences réglementaires (FDA majoritairement), afin d'adresser les requis pour le développement clinique d'un test permettant la sélection des patients. Notamment, le « Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper » issu par la FDA en 2005 exige un haut niveau de preuve clinique pour les industriels cherchant à développer des diagnostics compagnons. Ce document pose les standards du co-développement et le point de vue de la FDA. Il évoque notamment quelques exemples de conception d'études cliniques, nécessitant le test de manière prospective des patients positifs et également négatifs pour le biomarqueur d'intérêt. Ces deux approches sont couteuses et ne prennent pas en compte les cas où de fortes évidences pré-cliniques pourraient suggérer de ne recruter que des patients positifs au biomarqueur. La guideline ne mentionne pas non plus la possibilité d'approches adaptatives où des données de phase II pourraient être utilisées [66].

Les industriels reprochent donc à la FDA d'imposer un niveau d'exigence que personne n'a jamais réussi à atteindre. Le cas idéal mentionné par la guideline où un test diagnostique serait déjà disponible à la fin de la phase II, permettant de concevoir les études cliniques, définir les critères d'inclusion et d'exclusion en fonction du test et la sélection des doses, n'est pratiquement jamais observé dans les programmes de développement actuels. La FDA suggère que le sponsor ait déjà identifié des cut-off pour le test en fin de phase II, ce qui arrive très

rarement et rend difficile la mise en place d'analyse prospectives en phase III. La solution alternative proposée par la guideline est la conduite d'une étude clinique additionnelle, qui nécessite un investissement énorme et à risque de la part des industriels, pour un retour sur investissement certainement peut attractif dans de nombreux cas.

Un exemple bien connu est celui de Prexige[®] (lumiracoxib) [67]. Le lumiracoxib est un inhibiteur sélectif des COX-2 développé pour le traitement symptomatique de l'arthrite et de la douleur aiguë. Des risques d'hépatotoxicité ont conduit à la suppression du lumiracoxib du marché. Suivant le retrait du marché du lumiracoxib, des études du génome entier des patients ont été réalisées, afin d'identifier des gènes prédictifs d'une sensibilité aux atteintes hépatiques liées à ce médicament. Le génome entier de 41 patients traités avec du lumiracoxib ayant développé des atteintes hépatiques a donc été comparé avec 176 patients comparables traités avec du lumiracoxib mais n'ayant pas développé d'atteinte hépatique. Différentes régions du CMH de classe II ont montré des preuves importantes d'une corrélation entre les patients qui développaient des atteintes hépatiques et une forte expression au niveau de régions spécifiques du CMH de classe II. Ces résultats ont été reproduits dans un set de patients traités indépendamment consistant en 98 cas et 405 contrôles. Les allèles HLA-DRB1*1501-HLA-DQB1*0602-HLA-DRB5*0101-HLA-DQA1*0102 ont ainsi pu être identifiées comme allèles à risque. Bien que des études robustes aient été conduites par le promoteur ayant permis d'identifier un biomarqueur de sécurité permettant d'améliorer le rapport bénéfice/risque du médicament, le lumiracoxib n'a pas été remis sur le marché. C'est l'exemple qui montre le risque que représente l'investissement dans des études d'identification de biomarqueurs coûteuses et souvent à risque même dans le cas où les résultats sont positifs.

En pratique, l'utilisation d'analyses pharmacogénomiques et pharmacodynamiques puis leur intégration durant le développement de médicament est aujourd'hui encore incohérente [68]. Le "Pharmaceutical Research and Manufacturers of America" (PhRMA) et le « Industry Pharmacogenomics Working Group » (I-PWG) ont réalisé un sondage auprès de 16 compagnies pharmaceutiques ayant de l'expérience dans ce domaine afin d'établir le standard des pratiques des industries pharmaceutiques et les perspectives du moment en matière de recherche en pharmacogénomique et pharmacodynamique (PG/PD) ; avec pour but d'en tirer des recommandations. Une des questions était liée aux standards de qualité que les laboratoires utilisaient pour les études de PG/PD, pour la plupart la réponse était « non-GLP, non CLIA », montrant que les standards de qualité ne sont pas encore en place même chez les industriels. Une autre question concernait l'approche que les industriels prenaient dans l'analyse des données et leurs standards pour la confirmation/réplication des associations génétiques. La majorité (87%) ont indiqué qu'ils avaient combiné des données entre plusieurs études cliniques afin d'augmenter la puissance statistique de leurs analyses PG/PD. La manière la plus courante de confirmer les associations PG/PD était de le faire par la répétition statistique dans un échantillon indépendant de manière rétrospective. La confirmation par répétition statistique dans un échantillon indépendant utilisant une méthode prospective (27%) ou fonctionnelle (in vitro ou modèles animaux) (27%) était moins courante. De plus, 40% ont reporté n'avoir jamais confirmé les associations PG/PD. La majorité (80%) a mentionné que leur organisation n'avait jamais conduit d'étude additionnelle dans le but de répéter des résultats PG/PD. Ce sondage montre bien le fossé qui existe aujourd'hui entre les standards requis par les réglementaires et le niveau de preuve que les industriels peuvent fournir.

Des années de travail sont encore nécessaires pour établir des standards réalistes assurant la qualité des résultats produits dans des études utilisant des biomarqueurs permettant d'établir une corrélation entre les profils génotypique des patients et la pharmacodynamie du médicament.

3.3 Les payeurs

Une des barrières majeure au développement de diagnostics compagnons est le remboursement des tests innovants par les payeurs. Il y a aujourd'hui peu d'information accessible sur les processus de décision relatifs au remboursement de la médecine personnalisée et des diagnostics compagnons. Un sondage réalisé auprès de 14 experts en pharmacogénomique identifié par une recherche sur medline en utilisant les termes « pharmacogénomique » et « personalized medicine » a montré que le remboursement était perçu comme la barrière majeure au développement de la médecine personnalisée.

Aux Etats-Unis et en Europe, les systèmes de remboursement sont très différents mais chacun présente ses enjeux en matière de remboursement des tests diagnostics compagnons.

Aux Etats-Unis, le prix d'un test compagnon est déterminé par Medicare, qui est une assurance publique financée par les impôts générés par les employés, permettant d'assurer les personnes ayant plus de 65 ans [69]. L'assurance Medicare est divisée en plusieurs piliers, le pilier D appelé « Medicare Part D », couvre les frais remboursés pour les médicaments qui peuvent être auto-administrés et le pilier B couvre les frais remboursés pour les médicaments qui doivent être administrés par le médecin. Medicare est un des acteurs majeurs déterminant le prix aux Etats-Unis, puisque la plupart des assurances privées (qui couvrent la majorité des employés américains) vont se baser sur le prix négocié par Medicare quand un nouveau diagnostic est mis sur le marché. Le

remboursement du test est ensuite réalisé de façons différentes selon le système d'assurance du patient :

- Si le patient est couvert par Medicare, le système de remboursement du diagnostic est très complexe. Plusieurs catégories de remboursement et de nombreux facteurs déterminent ces catégories, comme par exemple la localisation de l'échantillon collecté, l'entité qui performe le test (hôpital ou laboratoire indépendant), le type de test (histo-pathologique ou chimique), etc...
- Si le patient est couvert par une assurance privée, la facture est issue par l'organisme de soin pour les différents soins prodigués au patient. Souvent, les patients ne reçoivent remboursement que s'ils vont chez les organismes de soins inclus dans leur plan de couverture.

Les données sur le remboursement des tests par les assurances privées sont très difficilement accessibles. Cependant, une étude a été réalisée en utilisant les données publiquement accessibles de l'assurance Medicare afin de déterminer quelle était la proportion de couverture pour 8 médicaments de médecine personnalisée. Pour cela, une distinction a été faite entre les médicaments couverts par le pilier B (administrés par le médecin) et les médicaments couverts par le pilier D (auto-administrés par le patient). Pour les trois médicaments couverts par le pilier B, le médicament était couvert avec un partage des frais standard de 20% par Medicare. Cependant, le test était dans certains cas mentionné comme obligatoire mais aucune mention de sa couverture n'était faite dans les conditions de remboursement. De manière surprenante, pour la plupart des 8 médicaments excepté le cétuximab, la couverture était indépendante de la réponse au test. Pour les autres médicaments couverts par le pilier D, aucune restriction d'indication n'était mentionnée pour les patients négatifs au test diagnostic compagnon.

En général, les payeurs aux Etats-Unis sont pour la limitation du remboursement de certains médicaments pour les patients qui seraient identifiés comme non-répondeurs par le test diagnostic compagnon. Un sondage mené auprès de 12 organismes payeurs a montré que 83% supportent cette opinion. Cependant en pratique, seulement une minorité de payeurs ont mis en place un remboursement différentiel basé sur les résultats du test et très peu des payeurs sondés requièrent la documentation des résultats du test, même si le test est requis par la FDA avant la prescription. La figure 3-1 illustre les réponses du sondage.

Tableau 7 Politique de remboursement des tests : sondage auprès de 12 organismes payeurs aux Etats-Unis

Réponse de 12 organismes payeurs			
Médicament (diagnostic)	Nombre de payeurs requérant de la documentation prouvant qu'un test pharmacogénomique a été réalisé	Nombre de payeurs incluant un remboursement différentiel explicite dépendamment du résultat du test	Nombre de payeurs remboursant le diagnostic associé
Trastuzumab (EGFR-HER2-IHC/FISH)	5	3	9
Imatinib (c-Kit/PDGFRA)	4	2	9
Cetuximab (K_RAS)	5	3	8
Warfarin (VKROC1/CYP2C9)	0	0	4
Abacavir (HLA-B*5701)	2	0	6
Irinotecan (UGT1A1)	0	0	2
Géfitinib (EGFR29)	2	1	4
Erlotinib (EGFR-HER1)	4	1	8

De nombreux payeurs expriment des doutes sur l'utilité clinique de plusieurs des diagnostics compagnons sur le marché. De plus, certains payeurs questionnent la force probante des résultats générés par ces tests, en particulier sur les résultats

en matière de santé des patients. Pour résumer, ce qui compte pour les payeurs n'est pas forcément la capacité du test à identifier une sous-population ayant une mutation génétique particulière si ça ne conduit pas à une amélioration des résultats cliniques pour le patient [70].

En Europe, le système de remboursement des tests diffère dans chaque Etat Membre. Pour beaucoup d'entre eux, le système de remboursement est un frein à l'innovation en matière de diagnostics.

Si nous prenons l'exemple de l'Allemagne, le remboursement des diagnostics effectué en hôpital est établi pour une condition particulière. Les conditions sont listées et sont associées à un groupe diagnostique appelé G-DRG [71]. Pour ce groupe diagnostique, un prix de remboursement est fixé. Par exemple pour un patient atteint d'un lymphome, de nombreux DRG existent, selon l'âge du patient, le niveau de complication... Ainsi, si un nouveau test d'utilisation hospitalière, plus performant que le ou les tests existant arrive sur le marché, il ne pourra pas prétendre à un meilleur remboursement ou un meilleur prix puisqu'il sera déjà inclus dans un DRG existant. Si le fabricant veut obtenir un remboursement supérieur à la valeur existante, il doit faire une demande auprès de l'IQWiG (Institut pour la qualité et l'efficience des soins) et montrer la valeur ajoutée de son test en comparaison des options de diagnostic existantes. Potentiellement, l'IQWiG pourra créer un nouveau DRG. Cependant, l'évaluation prend environ trois ans, pendant lesquels le produit ne peut être remboursé même à la valeur de remboursement existante ; à moins que le fabricant ne retire son dossier de remboursement pour une meilleure couverture.

En ce qui concerne les soins ambulatoires, le test, pour être remboursé, doit être inclus dans la liste « EBM » (Einheitlicher Bemessungsstab ou « table de calcul uniforme »), maintenue par le comité des soins ambulatoires, appartenant au comité joint fédéral (G-BA). Les médecins ambulatoires sont rémunérés par

les associations régionales, elles même rémunérées par un budget global fixe. Ces associations rémunèrent les médecins selon le montant des factures reçues par ces derniers qui va dépendre du nombre d'EBM délivré, du nombre de patients vus, et inclue également une contribution fixe. Du fait que le budget global soit fixé, si un médecin recense trop d'EBM comparé à la moyenne, il y a un risque qu'il ne soit pas remboursé puisque le budget global, divisé en budget régional est souvent limité. Le caractère fixe du budget alloué aux soins ambulatoires est une barrière importante à l'introduction de nouvelles technologies dans les soins en Allemagne. Pour les nouveaux diagnostics à usage ambulatoire, le fabricant va devoir faire une demande de remboursement auprès de la G-BA. De manière surprenante pour les diagnostics, l'élément clé pour obtenir remboursement est d'avoir un soutien des associations de médecins. En théorie, cette évaluation pourrait impliquer une évaluation par l'IQWiG mais en pratique, aucun DM ou DIV n'a encore fait l'objet d'une telle évaluation en soins ambulatoires. En réalité, la majorité des procédures diagnostiques ne sont pas listées dans le registre EBM et sont entièrement payées par les patients.

En Allemagne, le système de remboursement en soin ambulatoire comme à l'hôpital ne permet pas de valoriser l'introduction de technologies innovantes et aucune récompense n'existe pour des tests diagnostiques plus performants, apportant une réelle utilité clinique.

En France, le DM peut être inclus dans un système de remboursement à l'intérieur d'un « Groupe Homogène de Séjour » (GHS) s'il est utilisé à l'hôpital dans le cadre d'un acte de soin ; ou il peut être inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) s'il est destiné à un usage individuel. Dans le passé, les dispositifs médicaux qui étant compris dans un GHS n'étaient pas évalués par la Haute Autorité de Santé (HAS), ce qui conduisait très souvent à des accords entre les centrales d'achats des hôpitaux qui optaient souvent pour

les dispositifs médicaux les moins chers, permettant de réduire le coût lié à ces derniers au sein d'un GHS [72]. Ce système était un frein à l'innovation dans le domaine du DM et ne permettait pas une évaluation compréhensive du rapport bénéfice/risque apporté par le DM choisi. Récemment, l'HAS a donc mis en place une évaluation pour les dispositifs médicaux inclus dans la tarification GHS, similaire à celle qui existe pour les DMs inclus dans la LPPR, ainsi que la possibilité pour des DMs coûteux pouvant introduire une forte variabilité au sein d'un GHS, d'être tarifés individuellement au cas par cas. Ce nouveau système est une alternative intéressante permettant d'augmenter la transparence dans l'utilisation des DMs et de valoriser l'investissement des industriels dans la génération d'innovation et d'évidences solides.

Pour les dispositifs médicaux à usage individuel qui n'ont pas d'équivalent existant dans la LPPR, les fabricants doivent déposer des dossiers de demande de remboursement auprès de deux organismes : la CNEDiMTS, qui évalue notamment l'intérêt clinique, et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), qui est chargé de fixer un tarif de remboursement avec les fabricants. Pour les DMs pouvant prétendre à un remboursement générique (un DM similaire existe dans la LPPR), le remboursement est automatique et sera basé sur le taux de remboursement du produit existant. C'est après ces deux étapes initiales que le remboursement par l'Assurance Maladie intervient, décision qui appartient au ministre chargé de la Santé. Au final, les produits remboursés figurent sur la LPPR. Un avis est rendu sur le niveau d'amélioration du service médical rendu qui va déterminer le niveau de remboursement du DM.

Les tests diagnostiques ne sont cependant pas inclus dans la liste des prestations remboursables. Leur « remboursement » entre dans un système de tarification à l'acte déterminé par la Table Nationale de codage de Biologie [73]. Cette

tarification générique mentionne de manière générale l'acte réalisé pour un examen biologique particulier. Par exemple, de nombreux diagnostics compagnons vont être mentionnés sous l'entête :

« Paramètres tissulaires en cancérologie (récepteurs des estrogènes et de la progestérone) :

- Indicateurs de pronostic ;
- Indicateurs de sensibilité et de résistance thérapeutique. »

Ce système de codage ne prend pas en compte la différence de performance d'un test à un autre et il est du ressort du laboratoire de biologie de déterminer quel test choisir pour établir son diagnostic. Afin de promouvoir la standardisation des méthodes diagnostiques et le choix informé des biologistes, des progrès sont à faire dans le système de remboursement en biologie, et un système similaire à celui mis en place pour les autres dispositifs médicaux serait bénéfique à la mise en place de bonnes pratiques.

Ces différents exemples de systèmes de remboursement pour les dispositifs médicaux de manière générale et plus spécifiquement pour les tests diagnostiques en biologie, montrent bien que d'importants progrès sont à faire afin d'augmenter la transparence en matière de remboursement des actes faisant usage d'un test diagnostique au niveau global. Le système de remboursement devrait prendre en compte le niveau d'évidence apporté par le test ainsi que sa contribution dans le service qu'il rend à un patient et à la communauté. A l'heure actuelle, aucun système de remboursement en place ne valorise réellement l'innovation et la génération d'évidences cliniques dans le domaine du diagnostic. L'établissement de nouveaux systèmes de remboursement facilitera la mise en place de techniques diagnostiques robustes et innovantes.

3.4 Formation des médecins

Aujourd'hui un des enjeux auxquels va s'exposer l'expansion de la médecine personnalisée est la formation des médecins à l'utilisation de nouveaux outils pharmacogénomiques permettant d'informer leur stratégie thérapeutique. L'utilisation de diagnostics moléculaires peut faire appel à un domaine d'expertise varié : génétique, chimique, microbiologique, immunologique et bioinformatique. La communauté médicale a désormais le devoir d'intégrer ce nouveau domaine dans la pratique clinique.

De manière générale, d'importantes barrières se présentent face à la mise en pratique clinique de la pharmacogénomique.

Trois enjeux majeurs peuvent être identifiés :

- **Un enjeu éthique, légal et social**

Un des éléments constituant la difficulté d'établir la pharmacogénomique en pratique clinique est la multitude de réserves éthiques et sociales que les professionnels de la santé ont à son sujet. Face à la pharmacogénomique, les médecins sont confrontés à des questions éthiques encore aujourd'hui sans réponses. Par exemple, les informations génétiques d'un patient pourraient être mises à disposition de compagnies d'assurances et utilisées de manière discriminatoire. Les employeurs, pourraient utiliser certains tests pour discriminer l'embauche. En Europe comme aux Etats-Unis, des groupes de travail tentent de trouver des solutions permettant d'encourager l'usage encadré des méthodes pharmacogénomiques. En Europe, le « EU Health Programme 2008-2013 » finance par exemple un projet de grande envergure permettant d'établir des bonnes pratiques pour l'utilisation de ces nouvelles technologies [74]. Aux Etats-Unis, le « USA Genetic Information and Non-Discrimination Act » de 2008 pose déjà des règles pour l'utilisation et le partage d'informations

génétiques des personnes. D'autres aspects sociaux ne facilitent pas l'utilisation de tests diagnostiques pour les médecins ; en particulier, des mesures de précautions particulières sont à prendre quant aux résultats d'un test et ses limitations doivent être expliquées au patient [75]. Par exemple, une mutation peut ne pas être détectée même si présente ou elle peut être présente mais ne pas déclencher la maladie, laissant le patient face à des incertitudes. Dans d'autres cas, le test d'un membre de la famille peut informer le diagnostic d'un patient. Si cette personne refuse d'être testée, le médecin se retrouve alors dans une situation conflictuelle. Un autre niveau de complexité s'ajoute avec les tests dits « prédictifs ». Dans certains cas, une conjecture directe peut être établie entre le diagnostic et le développement d'une maladie, comme par exemple pour la maladie de Huntington où, si un patient présente plus de 40 copies du trinuéotide CAG au niveau du gène d'intérêt, il développera certainement la maladie dans le cours de sa vie. Cependant, dans la plupart des cas, une conjecture directe ne peut être établie entre le test diagnostique et le risque de développer une maladie. Par exemple, une mutation au niveau du gène BRCA1 donne une probabilité de 40 à 80% aux patientes de développer un cancer du sein. Enfin, de nombreuses compagnies diagnostiques offrent aujourd'hui la possibilité de conduire des tests génétiques pour lesquels des conclusions cliniques peuvent difficilement être établies. Les médecins devront être prêts à aider les patients à l'interprétation de ces résultats souvent difficile.

- **L'établissement de règles de bonnes pratiques cliniques**

Actuellement, il n'existe pas ou très peu de recommandations relatives à l'usage des tests pharmacogénomiques en pratique clinique. Ces 10 dernières années, la FDA a révisé les résumés des caractéristiques produit (RCP) en incluant des informations sur les tests pharmacogénomiques qui pouvaient être utilisés avec certains médicaments. Cependant, une grande partie de ces révisions, comme

celle du tamoxifène avec le CYP2D6, n'incluent qu'une information et pas de recommandations spécifique quant à l'utilisation du test. Seulement quelques tests pharmacogénomiques sont obligatoires avant l'initiation du traitement, comme le test HER2/Neu pour le trastuzumab. En Europe, des recommandations génériques relatives aux tests pharmacogénomiques sont incluses dans les RCPs des médicaments, mais aucune mention d'un test en particulier n'est faite. Les médecins sont de ce fait souvent confrontés à un manque de données pour les guider dans leur choix. En réponse au besoin d'établir des bonnes pratiques cliniques, des groupes de travail se sont formés afin de revoir la littérature et développer des recommandations. Par exemple le Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) group et le Pharmacogenomics Research Network ont ainsi formé le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) en 2009 pour s'atteler à la tâche. Aujourd'hui quatorze guidelines pour des médicaments faisant usage de tests pharmacogénomiques ont été publiées par ce groupe de travail et de nombreuses guidelines sont en cours de préparation [76]. Cependant, des limites existent quant à l'utilité de ces recommandations pour le médecin, pour différentes raisons. Premièrement, de multiples groupes de travail existent et des recommandations parfois différentes sont issues entre deux groupes. Par exemple, le CPIC donne une recommandation avec un niveau A d'évidence de tester certains allèles alors que le Dutch Pharmacogenomic Working group en mentionne d'autres, avant l'initiation d'un traitement au clopidogrel. Là encore, l'USPI mentionne que le dosage basé sur le génotype du CYP2C19 devrait être « considéré ». Le SmPC en Europe, ne donne pas de recommandation et mentionne simplement que les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2C19 vont former moins de métabolite actif du clopidogrel et cela se traduira en une efficacité réduite. Les allèles en cause sont également mentionnés dans le SmPC, section 5.2 « pharmacokinetic properties » et diffèrent des allèles mentionnées dans les

guidelines du CPIC [77]. Cet exemple illustre bien le manque d'harmonisation dans les recommandations existantes, qui laissent le médecin face à un choix difficile. Deuxièmement, de nombreuses guidelines sont encore manquantes. La FDA a aujourd'hui plus de 100 médicaments qui font mention d'un test pharmacogénomique alors que le CPIC n'a développé des guidelines que pour 14 d'entre eux [78]. En Europe comme aux Etats-Unis, un travail d'harmonisation de recommandations sera nécessaire afin d'équiper les médecins qui pourront ainsi établir des choix thérapeutiques informés et basés sur un niveau d'évidence clinique approprié.

- **L'éducation des médecins**

Un aspect important dans la mise en place de la pharmacogénomique en pratique clinique est l'éducation des médecins à cette science relativement neuve pour la médecine. En 2004, un « Pharmacogenomics Education Forum » a été tenu à l'occasion de la réunion annuelle de la société internationale de pharmacogénomique. Les participants ont ainsi pu travailler à l'établissement d'un document listant des propositions pour améliorer l'éducation des médecins, pharmaciens et des écoles de santé en pharmacogénomique de manière globale. Ce document a été considéré par le comité d'éducation de la société internationale de pharmacogénomique. Reconnue à l'échelle internationale, cette société a reconnu que la pharmacogénomique était un domaine nouveau qui ne faisait actuellement pas parti du cursus des praticiens. Un effort pour améliorer l'éducation des médecins en matière de pharmacogénomique dans les hôpitaux académiques devrait être initié. De plus, un module de base devrait être intégré dans le doctorat de médecine et devrait idéalement comprendre au moins 4h à 8h de cours qui pourrait être incluses dans le module de pharmacologie. Ce module devrait inclure des informations sur les variations dans le génome humain et les méthodes scientifiques employées pour identifier ces variations en pratique

clinique. Les applications potentielles de la pharmacogénomique permettant d'augmenter la qualité et la sécurité des traitements pour les maladies chroniques devraient être présentées [79]. Enfin, les étudiants devraient connaître les polymorphismes génétiques les plus fréquents dans les enzymes métaboliques qui affectent la pharmacocinétique des médicaments, comme les enzymes du CYP450 et la TPMT.

De manière plus spécifique, les médecins spécialisés en physiopathologie sont directement concernés par les nouvelles techniques pharmacogénomiques qui vont ultimement devoir être intégrées dans l'établissement du diagnostic pour les patients, en particulier dans le domaine du cancer. Une éducation et des bonnes pratiques doivent se mettre en place afin qu'ils puissent intégrer un nouveau niveau d'information incluant la morphologie des cellules, l'immunohistochimie et le profil mutationnel de certains gènes, dans leur diagnostic. La société de pathologie travaille à l'établissement de guideline qui pourraient aider à l'éducation des physiopathologistes, en recommandant certains tests sur la base d'une évaluation du niveau d'évidence clinique disponible. Cependant cette formation et l'établissement de bonnes pratiques demande du temps et ne pourra pas se faire sans que des centres d'expertise regroupant les connaissances initient des projets pilotes [80]. En France, 28 plateformes de génétique moléculaires ont été ouvertes pour générer des centres d'expertise dans les hôpitaux qui regroupent des experts en analyses moléculaires et des médecins physiopathologistes. Ces plateformes permettent d'augmenter le niveau de qualité et la standardisation des méthodes.

De nombreuses initiatives se mettent donc progressivement en place pour contribuer à l'éducation des praticiens à la pharmacogénomique et à son implémentation en pratique courante.

Les médecins sont aujourd'hui confrontés à une barrière multifactorielle qui contribue fortement à retarder l'utilisation des nouvelles méthodes pharmacogénomiques en pratique clinique. L'établissement de lois éthiques, de recommandations cliniques et de programmes d'éducation des médecins sont trois facteurs qui conduiront finalement à l'utilisation de ces nouveaux outils, dans des conditions permettant d'augmenter l'efficacité et la sécurité des traitements pour les patients.

4 Conclusion

THESE PRESENTEE PAR

MADemoiselle SEYA COLLOUD

TITRE :

« ENJEUX ET OPPORTUNITES POUR LE CO-DEVELOPPEMENT DE MEDICAMENTS ET DE TESTS DIAGNOSTICS DANS LE CADRE REGLEMENTAIRE ACTUEL »

Le co-développement de diagnostics compagnons destinés à sélectionner des patients répondeurs dans le cadre des thérapies ciblées est en forte croissance. C'est grâce aux progrès scientifiques réalisés sur le génome humain que les pratiques cliniques actuelles vont évoluer vers une approche personnalisée de la médecine. Les décisions thérapeutiques pourront en effet être prises par les médecins en fonction des résultats de tests compagnons spécifiquement destinés à prédire la réponse à un traitement particulier. Cette vision d'avenir de la thérapie est chargée d'espérance puisque aujourd'hui dans certaines pathologies comme les cancers, de nombreux patients ne répondent pas à leurs traitements. Les recommandations cliniques ne permettent pas de distinguer les sous-populations de patients qui développeront des résistances de celles qui répondront au traitement. C'est l'amélioration des techniques de biologie moléculaire qui permet aux industries pharmaceutiques de commencer à utiliser des biomarqueurs de façon systématique dans leurs programmes de développement de médicaments. Des réglementations propres aux thérapies ciblées s'établissent : d'une part la proposition de révision de la directive européenne sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro inclut désormais les diagnostics compagnons et leur réglementation spécifique et d'autre part les différentes autorités compétentes ont développé des guidelines pour orienter les industriels dans l'utilisation de biomarqueurs et leur translation en tests diagnostics.

Cependant, des progrès importants restent encore à faire pour qu'une médecine individualisée devienne la règle plutôt que l'exception dans les pathologies pour lesquelles le nombre de patients non-repondeurs aux traitements est important. Les coûts de développement représentent un frein important. Des années de travail sont encore nécessaires pour établir des standards « réalistes » assurant la qualité et la sécurité des résultats. Les critères de remboursements doivent être adaptés afin d'assurer la prise en charge des tests compagnons étroitement liée à leur utilisation. Ne faudra-t-il pas également lier la prise en charge du médicament au résultat de son test compagnon, lorsqu'il existe ? Enfin des recommandations cliniques éthiques doivent être envisagées afin de prémunir les médecins contre une utilisation trop « objective » de l'information générée par les nouvelles techniques de biologie moléculaire.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 17 mars 2014.



LE DOYEN DE LA FACULTE DE PHARMACIE



LE PRESIDENT DU JURY

5 Bibliographie

[1] Marburger J., Kvamme F. Priorities for Personalized Medicine. Report of the President's Council of Advisors on Science and Technology [en ligne]. Septembre 2008. Disponible sur: http://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf

Consulté le 30 Septembre 2012

[2] Congress of the United States. Genomics and Personalized Medicine Act of 2010 [en ligne] H.R.5440. Mai, 2010. Disponible sur: <https://www.govtrack.us/congress/bills/111/hr5440/text>

Consulté le 30 Septembre 2012

[3] Tian, Q., N. D. Price, et al. (2012). "Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine." J Intern Med **271**(2): 111-121.

[4] Sumer, B. and J. Gao (2008). "Theranostic nanomedicine for cancer." Nanomedicine (Lond) **3**(2): 137-140.

[5] Pene, F., E. Courtine, et al. (2009). "Toward theragnostics." Crit Care Med **37**(1 Suppl): S50-58.

[6] Personalized Medicine Coalition. PM by numbers [en ligne]. Octobre 2011. Disponible sur: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/sites/default/files/files/PM_by_the_Numbers.pdf

Consulté le 10 Octobre 2012

[7] Marchand J., Strategies for effective partnership between pharmaceutical and diagnostic companies. SCRIP insights. Octobre 2011.

[8] Canon Data Products Group. Personalized medicine & orphan drugs: review and outlook. PharmaLive special report group. Octobre 2010

[9] Chan, I. S. and G. S. Ginsburg (2011). "Personalized medicine: progress and promise." Annu Rev Genomics Hum Genet **12**: 217-244.

[10] Conroy, R. M., K. Pyorala, et al. (2003). "Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project." Eur Heart J **24**(11): 987-1003.

[11] Kalia, M. (2013). "Personalized oncology: recent advances and future challenges." Metabolism **62 Suppl 1**: S11-14.

[12] Allary C., Ozdowski J. Stratégies pour l'innovation pharmaceutique [en ligne]. Reflets. Aout-Septembre 2008. Disponible sur: http://www.bionest.com/publications/R77_p56-59_Bionest.pdf

Consulté le 3 janvier 2013

[13] Allison, M. (2012). "Reinventing clinical trials." *Nat Biotechnol* **30**(1): 41-49.

[14] Younes, A. and D. A. Berry (2012). "From drug discovery to biomarker-driven clinical trials in lymphoma." *Nat Rev Clin Oncol* **9**(11): 643-653.

[15] Eichler, H. G., K. Oye, et al. (2012). "Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval." *Clin Pharmacol Ther* **91**(3): 426-437.

[16] Modur, V., E. Hailman, et al. (2013). "Evidence-based laboratory medicine in oncology drug development: from biomarkers to diagnostics." *Clin Chem* **59**(1): 102-109.

[17] Hayashi, K., S. Masuda, et al. (2013). "Impact of biomarker usage on oncology drug development." *J Clin Pharm Ther* **38**(1): 62-67.

[18] Sarker, D. and P. Workman (2007). "Pharmacodynamic biomarkers for molecular cancer therapeutics." *Adv Cancer Res* **96**: 213-268.

[19] Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff- In Vitro Companion Diagnostic Devices [en ligne]. Juillet 2011.

Disponible sur :

<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm262292.htm>

Consulté le 10 mars 2014

[20] European Medicines Agency. Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development. [en ligne] Juin 2010. Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094445.pdf

Consulté le 10 mars 2014

[21] Coulbault H. L'intérêt pour le secteur du diagnostic médical in vitro affiche une forte croissance [en ligne]. PricewaterhouseCoopers France. Janvier 2012. Disponible sur :

<http://www.pwc.fr/linteret-pour-le-secteur-du-diagnostic-medical-in-vitro-affiche-une-forte-croissance.html>

Consulté le 18 janvier 2013

[22] IMS Institute for Healthcare Informatics. The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016. [en ligne]. Juillet 2012 Disponible sur :

http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20Meds%202011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf

Consulté le 18 janvier 2013

[23] Commission Européenne. Directive 93/42/CEE du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. [en ligne] JO L 169, 12 juillet 1993. Disponible sur :

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:EN:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:EN:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:EN:PDF)

Consulté le 18 janvier 2013

[24] Commission Européenne. Directive 98/79/EC du conseil et du parlement Européen du 27 Octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. [en ligne] Journal Officiel L 331, 7 décembre 1998

Disponible sur :

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:fr:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:fr:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:fr:PDF)

Consulté le 18 janvier 2013

[25] Commission Européenne. Guide relatif à la mise en application des directives élaborées sur la base des dispositions de la nouvelle approche et de l'approche globale [en ligne].

Janvier 2000. Disponible sur:

<http://bookshop.europa.eu/fr/guide-relatif-la-mise-en-application-des-directives-labor-es-sur-la-base-des-dispositions-de-la-nouvelle-approche-et-de-l-approche-globale-pbCO2299014/>

Consulté le 18 janvier 2013

[26] Commission Européenne. Proposal for a regulation of the european parliament and of the council on in vitro diagnostic medical devices. [en ligne] 26 Septembre 2012. Disponible sur :

http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/proposal_2012_541_en.pdf

Consulté le 18 janvier 2013

[27] David Cox. Regulatory News: Medical Devices: Monitoring Safety Going Forward. [en ligne] TRAC, Mars 2012.

Disponible sur : <http://www.tracservices.co.uk/news/article/97/1>

Consulté le 18 janvier 2013

[28] Study Group 5 of the Global Harmonization Task Force. Clinical Evidence for IVD Medical Devices - Clinical Performance Studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices. [en ligne] Novembre 2012. Disponible sur:

<http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/sg5/technical-docs/ghtf-sg5-n8-2012-clinical-performance-studies-ivd-medical-devices-121102.pdf>

Consulté le 18 janvier 2013

[29] Food and Drug Administration. Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper. Draft. [en ligne]. Avril 2005. Disponible sur:

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm116689.pdf>

Consulté le 20 février 2013

[30] RADKE I. Drug Information Association Combination Products Workshop: Challenges industry faces developing companion diagnostics. Septembre 2012

[31] Yarom, N. and D. J. Jonker (2011). "The role of the epidermal growth factor receptor in the mechanism and treatment of colorectal cancer." Discov Med **11**(57): 95-105.

[32] GLOBOCAN 2012 (IARC). Section of Cancer Information. [en ligne] Décembre 2013

Disponible sur :

http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Consulté le 20 février 2013

[33] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. [en ligne] Décembre 2013.

Disponible sur :

<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>

Consulté le 8 février 2013

[34] Institut National de Veille Sanitaire. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007. [en ligne]. Février 2013. Disponible sur :

<http://www.invs.sante.fr/fr./Espace-presse/Communiqués-de-presse/2013/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-1989-2007>

Consulté le 8 février 2013

[35] European Medicines Agency. European public assessment report for Cetuximab. [en ligne] Avril 2013

Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Consulté le 20 avril 2013

[36] Institut National du Cancer. Le diagnostic des cancers colorectaux. [en ligne] Décembre 2009.

Disponible sur :

<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-du-rectum/le-diagnostic>

Consulté le 20 avril 2013

[37] ADIS R&D Insight Database. Cetuximab summary of information. Janvier 2013

Consulté le 20 avril 2013

[38] Food and Drug Administration. Cetuximab, Medical review. [en ligne] Décembre 2004.

Disponible sur:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2004/125084_erbitux_toc.cfm
Consulté le 20 avril 2013

[39] Efrat Dotan. De-adoption of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors following recommendations for KRAS testing to guide treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). [en ligne] ASCO 2012 Annual meeting.

Disponible sur:

<http://meetinglibrary.asco.org/speaker/Efrat%20Dotan>

Consulté le 2 avril 2013

[40] European Medicines Agency. Assessment report for Erbitux. Procedure No. EMEA/H/C/000558/II/0020. [en ligne] Septembre 2008. Disponible sur :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Consulté le 2 avril 2013

[41] Merck KGaA . Summary of Products Characteristics for Erbitux. [en ligne] Juin 2009.

Disponible sur :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf

Consulté le 3 septembre 2013

[42] ImClone Systems Incorporated and Bristol-Myers Squibb Company . United States Prescribing Information for Erbitux (cetuximab). [en ligne] Juillet 2007. Disponible sur :

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125084s168lbl.pdf

Consulté le 2 avril 2013

[43] Food and Drug Administration. Medical Review for Vectibix (panitumumab). [en ligne] Mai 2007

Disponible sur:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/125147s0000TOC.cfm

Consulté le 2 avril 2013

[44] Davies, H., G. R. Bignell, et al. (2002). "Mutations of the BRAF gene in human cancer." Nature **417**(6892): 949-954.

[45] Garnett, M. J. and R. Marais (2004). "Guilty as charged: B-Raf is a human oncogene." Cancer Cell **6**(4): 313-319.

[46] U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2010 Incidence and Mortality Web-based Report. [en ligne] Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2013. Disponible sur:

www.cdc.gov/uscs

Consulté le 4 octobre 2013

[47] European Medicines Agency. European Public Assessment Report for Zelboraf (vemurafenib). [en ligne] Mars 2012. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Consulté le 15 mars 2013

[48] Serrone, L., M. Zeuli, et al. (2000). "Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview." *J Exp Clin Cancer Res* **19**(1): 21-34.

[49] National Cancer Institute at the National Institute of Health. Melanoma Treatment (PDQ®). [en ligne] Mai 2013. Disponible sur : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/HealthProfessional/page4>

Consulté le 5 avril 2013

[50] Kumar, R., S. Angelini, et al. (2003). "BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome." *Clin Cancer Res* **9**(9): 3362-3368.

[51] Food and Drug Administration. Pharmacology review of Zelboraf (vemurafenib). [en ligne] Septembre 2009. Disponible sur : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202429s000TOC.cfm
Consulté le 5 avril 2013

[52] Grippo, J. F., W. Zhang, et al. (2013). "A phase I, randomized, open-label study of the multiple-dose pharmacokinetics of vemurafenib in patients with BRAF mutation-positive metastatic melanoma." *Cancer Chemother Pharmacol*.

[53] Mulcahy N. ASCO 2009: Investigational Targeted Therapy for Metastatic Melanoma Shrinks Tumors, Causes Stir at Meeting. [en ligne]. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions at the: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 45th Annual Meeting. Juin 2009. Disponible sur: www.medscape.com
Consulté le 2 mai 2013

[54] Food and Drug Administration. Medical review of Zelboraf (vemurafenib). [en ligne] Septembre 2009. Disponible sur: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202429s000TOC.cfm
Consulté le 2 mai 2013

[55] Chapman, P. B., A. Hauschild, et al. (2011). "Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation." *N Engl J Med* **364**(26): 2507-2516.

[56] Mulcahy N. 'Time to Celebrate'; New Metastatic Melanoma Agent Wows ASCO. Medscape Medical News (Oncology). Juin 2011. Disponible sur: www.medscape.com
Consulté le 13 mai 2013

[57] David J. The microeconomics of Personalized Medicines. Mc Kinsey & Co. [en ligne] Février 2010. Disponible sur: http://www.mckinsey.com/insights/health_systems_and_services/the_microeconomics_of_personalized_medicine
Consulté le 20 juin 2013

[58] Faulkner, E., L. Annemans, et al. (2012). "Challenges in the development and reimbursement of personalized medicine-payer and manufacturer perspectives and implications for health economics and outcomes research: a report of the ISPOR personalized medicine special interest group." *Value Health* **15**(8): 1162-1171.

[59] Creeden, J. (2012). "Building bridges to the future of medicine: recommendations for boosting development of novel and companion diagnostics." *Pharmacogenomics* **13**(14): 1651-1659.

[60] European Medicines Agency. Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants. [en ligne] Janvier 2012. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004201.pdf
Consulté le 30 juin 2013

[61] Matheis, K., D. Laurie, et al. (2011). "A generic operational strategy to qualify translational safety biomarkers." *Drug Discov Today* **16**(13-14): 600-608.

[62] Jorgensen, J. T. (2009). "New era of personalized medicine: a 10-year anniversary." *Oncologist* **14**(5): 557-558.

[63] Hamburg, M. A. and F. S. Collins (2010). "The path to personalized medicine." *N Engl J Med* **363**(4): 301-304.

[64] Blaney R. Proposed EU Rules Impact Commercial Testing Laboratories. [en ligne] Décembre 2012. Disponible sur: <http://www.insidemedicaldevices.com/2012/12/21/proposed-eu-rules-impact-commercial-testing-laboratories/>
Consulté le 3 octobre 2013

[65] Sapsford, K. E., Z. Tezak, et al. (2010). "Biomarkers to improve the benefit/risk balance for approved therapeutics: a US FDA perspective on personalized medicine." *Ther Deliv* **1**(5): 631-641.

- [66] Hinman, L. M., K. M. Carl, et al. (2010). "Development and regulatory strategies for drug and diagnostic co-development." *Pharmacogenomics* **11**(12): 1669-1675.
- [67] Singer, J. B., S. Lewitzky, et al. (2010). "A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury." *Nat Genet* **42**(8): 711-714.
- [68] Grecco, N., N. Cohen, et al. (2012). "PhRMA survey of pharmacogenomic and pharmacodynamic evaluations: what next?" *Clin Pharmacol Ther* **91**(6): 1035-1043.
- [69] Business Insights Ltd. Pricing and reimbursement strategies for diagnostics: Overcoming reimbursement issues and navigating the regulatory environment. June 2010.
- [70] Cohen, J., A. Wilson, et al. (2013). "Clinical and economic challenges facing pharmacogenomics." *Pharmacogenomics J* **13**(4): 378-388.
- [71] Tsintzos T. et al. ISPOR Global Healthcare System Roadmap. Avril 2012.
Disponible sur :
<http://www.ispor.org/htaroadmaps/germanymd.asp>
Consulté le 29 octobre 2013
- [72] Haute Autorité de Santé. Parcours du dispositif médical : Guide pratique 2013. [en ligne].
Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf
Consulté le 29 octobre 2013
- [73] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés. Biologie médicale: nomenclature des Actes. [en ligne] Juillet 2013.
Disponible sur :
<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/nomenclatures-et-codage/>
Consulté le 3 octobre 2013
- [74] Provision and Use of Genome-based Information and Technologies (PHGEN II). European Best Practice Guidelines for QA. Décembre 2012. Disponible sur :
<http://ec.europa.eu/eahc/projects/database.html?prjno=20081302>
Consulté le 29 octobre 2013
- [75] Wilcken, B. (2011). "Ethical issues in genetics." *J Paediatr Child Health* **47**(9): 668-671.
- [76] PharmaGKB. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Septembre 2013.
Disponible sur :
<http://www.pharmgkb.org/page/cpic>

Consulté le 10 octobre 2013

[77] European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Plavix 75mg (clopidogrel). Novembre 2008. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000174/human_med_000979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Consulté le 3 octobre 2013

[78] Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. [en ligne] Novembre 2013. Disponible sur : <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>

Consulté le 2 novembre 2013.

[79] Gurwitz, D., J. E. Lunshof, et al. (2005). "Pharmacogenomics education: International Society of Pharmacogenomics recommendations for medical, pharmaceutical, and health schools deans of education." Pharmacogenomics J 5(4): 221-225.

[80] Moch, H., P. R. Blank, et al. (2012). "Personalized cancer medicine and the future of pathology." Virchows Arch 460(1): 3-8.

6 Annexes

Annexe 1. Biomarqueurs existant à l'heure actuelle dans le label des médicaments approuvés par la FDA¹

Biomarqueur	Médicament (Dénomination Commune Internationale)	Type d'information présente de le label US	Découverte pré ou post autorisation
CCR5	Maraviroc	Selection Tropism testing with a highly sensitive tropism assay is required for the appropriate use of SELZENTRY	Pré
LDL R	Atorvastatin	Ajustement de la dose "Patients requiring large LDL-C reduction (>45%) may start at 40 mg once daily"	Pré
CD25	Denileukin Difitox	Pour information Traitement à utiliser si résistance à imatinib (donc le test au chromosome de Philadelphie aura déjà été réalisé)	Pré
CD20	Tositumomab	Selection "Patients with CD20-positive, relapsed or refractory, low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma"	Pré
BRAF v600	Vemurafenib	Selection « Patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test"	Pré
CFTR (G551D mutation)	Ivacaftor	Selection « Treatment of cystic fibrosis (CF) in patients age 6 years and older who have one of the following mutations in the <i>CFTR</i> gene: <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> , or <i>S549R</i> ."	Pré
HER 2-neu	trastuzumab, everolimus, lapatinib	Selection "The treatment of HER2 overexpressing breast cancer and the treatment of HER2-overexpressing metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma"	Pré
EGFR	Cetuximab, Erlotinib, Gefitinib, Panitumumab, Pertuzumab	Selection Head and neck cancer : pas mentionné Colorectal Cancer <i>K-Ras</i> mutation-negative (wild-type), EGFR-expressing, metastatic colorectal cancer as determined by FDA-approved tests	Pré

ALK	Crizotinib	Selection treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test	Pré
ER	Exemestane (+PGR), Fluvestrant, Letrozole (+PGR), Tamoxifen	Selection “Adjuvant treatment of postmenopausal women with estrogen-receptor positive early breast cancer”	Pré
PML-RARα	Arsenic trioxide	Selection “for induction of remission and consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) who are refractory to, or have relapsed from, retinoid and anthracycline chemotherapy, and whose APL is characterized by the presence of the t(15;17) translocation or PML/RAR-alpha gene expression”	Pré
IL-28B	Boceprevir, Telaprevir, PefIFN α 2b	Pour information La section « clinical pharmacology » mentionne les génotypes de l’hépatite C qui répondent au bocéprévir.	Pré
Philadelphia Chromosome	imatinib, nilotinib, dasatinib	Selection “Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) “	Pré
K-Ras mutation	cetuximab, panitumumab	Selection “ <i>K-Ras</i> mutation-negative (wild-type), EGFR-expressing, metastatic colorectal cancer as determined by FDA-approved tests Limitation of Use: Erbitux is not indicated for treatment of <i>K-Ras</i> mutation-positive colorectal cancer”	Post
Chromosome 5q	lenalidomide	Selection “Transfusion-dependent anemia due to low- or intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with a deletion 5q abnormality with or without additional cytogenetic abnormalities”	Pré
PDGFR	imatinib	Selection “Adult patients with myelodysplastic/ myeloproliferative diseases (MDS/MPD) associated with PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) gene re-arrangements”	Pré avec le supplément pour nouvelle indication
c-Kit	imatinib	Selection “Patients with Kit (CD117) positive unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal	Pré avec le

stromal tumors (GIST) Adjuvant treatment of adult patients following resection of Kit (CD117) positive GIST “			supplement pour nouvelle indication
FIP1L1-PDGFRα	imatinib	Selection “Adult patients with hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukemia (CEL) who have the FIP1L1-PDGFR α fusion kinase (mutational analysis or FISH demonstration of CHIC2 allele deletion) and for patients with HES and/or CEL who are FIP1L1-PDGFR α fusion kinase negative or unknown”	Pré avec le supplement pour nouvelle indication
HLA-B*1502	carbamazepine, phenytoin	Effet indésirable “Serious dermatologic reactions with HLA-B*1502 ALLELE”	Post
HLA-B*5701	abacavir	Effet indésirable “Patients who carry the HLA-B*5701 allele are at high risk for experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir”	Post
auto-antibodies anti-nuclear antibody (ANA) and/or anti-dsDNA	belimumab	Selection “BENLYSTA is a B-lymphocyte stimulator (BLyS)-specific inhibitor indicated for the treatment of adult patients with active, autoantibody-positive, systemic lupus erythematosus who are receiving standard therapy”	Pré, mais non spécifique, déjà dans la pratique médicale du lupus.

1 Recherche basée sur la « Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels » disponible en ligne sur :

<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>

Après élimination des cytochromes et enzymes métaboliques classiques (e.g. TPMT, G6PD, UGT1A1, UCDs, NAGS, CPS, ASS, OTC, DPD , HGPRT)